

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Tizveni 100 mg концентрат за инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 10 mg тислелизумаб (tislelizumab).

Всеки флакон с 10 ml съдържа 100 mg тислелизумаб.

Тислелизумаб е Fc-модифицирано, хуманизирано, вариант на имуноглобулин G4 (IgG4), моноклонално антитяло, произведено чрез рекомбинантна технология в клетки от яйчник на китайски хамстер.

### Помощно вещество с известно действие

Всеки ml от концентрата за инфузионен разтвор съдържа 0,069 mmol (или 1,6 mg) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат)

Бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълтеникав разтвор.

Разтворът има pH приблизително 6,5 и осмолалитет приблизително 270 до 330 mOsm/kg.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

#### Недребноклетъчен рак на белия дроб (НДРБД)

Tizveni в комбинация с пеметрексед и химиотерапия на базата на платина, е показан като първа линия на лечение на възрастни пациенти с несквамозен недребноклетъчен рак на белия дроб, чиито тумори имат PD-L1 експресия при >50% от туморните клетки без EGFR или ALK положителна туморна мутация:

- локално авансирал НДРБД и не са кандидати за хирургична резекция или химиотерапия на основата на платина, или
- метастазирал НДРБД.

Tizveni в комбинация с карбоплатин и паклитаксел или пав-паклитаксел е показан за първа линия на лечение на възрастни пациенти със сквамозен недребноклетъчен рак на белия дроб, които имат:

- локално авансирал НДРБД и не са кандидати за хирургична резекция или химиотерапия на основата на платина, или
- метастазирал НДРБД.

Tizveni като монотерапия е показан за лечение на възрастни пациенти с локално авансирал или метастазирал недребноклетъчен рак на белия дроб след предшестваща химиотерапия на основата на платина. Пациенти с НДРБД с EGFR мутация или с ALK положителни мутации трябва също да са получили таргетни терапии, преди започване на лечение с тислелизумаб.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Tizveni трябва да се започне и наблюдава от лекари с опит в лечението на рак.

Пациентите с първа линия на лечение на несквамозен недребноклетъчен рак на белия дроб трябва да се оценят дали са подходящи за това лечение въз основа на туморно-клетъчна експресия на PD- L1, потвърдена чрез изследване със сертифицирано медицинско изделие за инвитро диагностика (вж. точка 5.1).

### Дозировка

#### Монотерапия с Tizveni

Препоръчителната доза Tizveni е 200 mg, приложена чрез интравенозна инфузия веднъж на всеки 3 седмици.

#### Комбинирана терапия с Tizveni

Препоръчителната доза Tizveni е 200 mg, прилагана чрез интравенозна инфузия веднъж на всеки 3 седмици, в комбинация с химиотерапия.

Когато Tizveni и химиотерапия се прилагат в един и същи ден, Tizveni трябва да се приложи преди химиотерапията. Трябва да се направи справка с кратката характеристика на продукта (КХП) на химиотерапевтичния продукт относно дозировката, а също и относно препоръките за употреба на кортикостероиди като премедикация за предотвратяване на нежелани реакции, свързани с химиотерапията.

#### Продължителност на лечението

Пациентите трябва да се лекуват с Tizveni до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност.

#### Отлагане на дозата или преустановяване на лечението (вж. също точка 4.4)

Не се препоръчва намаляване на дозата Tizveni като монотерапия или при комбинирано лечение. Приложението на Tizveni трябва временно да се прекъсне или окончателно да се преустанови, както е описано в Таблица 1.

Подробни указания за овладяване на имуносвързани нежелани реакции са описани в точка 4.4.

**Таблица 1 Препоръчителни промени на лечението с Tizveni**

Имуносвързани нежелани реакции	Тежест <sup>1</sup>	Промяна на лечението с Tizveni
Пневмонит	Степен 2	Временно прекъсване <sup>2,3</sup>
	Рецидивираща степен 2; степен 3 или 4	Окончателно преустановяване <sup>3</sup>
Хепатит	ALT или AST >3 до 8 x ГГН или общ билирубин >1,5 до 3 x ГГН	Временно прекъсване <sup>2,3</sup>
	ALT или AST >8 x ГГН или общ билирубин >3 x ГГН	Окончателно преустановяване <sup>3</sup>
Обрив	Степен 3	Временно прекъсване <sup>2,3</sup>
	Степен 4	Окончателно преустановяване <sup>3</sup>

Тежки кожни нежелани реакции (Severe cutaneous adverse reactions, SCAR)	Подозирани SCAR, включително SJS или TEN	Временно прекъсване <sup>2,3</sup> Не подновявайте лечението при подозирана SJS или TEN, освен ако не е изключена SJS/TEN след консултация с подходящ специалист(и).
	Потвърдени SCAR, включително SJS или TEN	Окончателно преустановяване
Колит	Степен 2 или 3	Временно прекъсване <sup>2,3</sup>
	Рецидивираща степен 3; степен 4	Окончателно преустановяване <sup>3</sup>
Миозит/рабдомиолиза	Степен 2 или 3	Временно прекъсване <sup>2,3</sup>
	Рецидивираща степен 3; степен 4	Окончателно преустановяване <sup>3</sup>
Хипотиреоидизъм	Степен 2, 3 или 4	Хипотиреоидизмът може да се лекува чрез заместваща терапия без прекъсване на лечението.
Хипертиреоидизъм	Степен 3 или 4	Временно прекъсване <sup>2</sup> За степен 3 или 4, която се е подобрила до степен $\leq 2$ и се контролира чрез анти тиреоидно лечение, ако е показано да се продължи с Tizveni, може да се обмисли лечение след постепенно намаляване дозата кортикостероиди. В противен случай, лечението трябва окончателно да се преустанови.
Надбъбречна недостатъчност	Степен 2	Обмислете временно прекъсване на лечението, докато контролирате симптомите чрез HRT.
	Степен 3 или 4	Временно прекъсване <sup>3</sup> За степен 3 или 4, която се е подобрила до степен $\leq 2$ и се контролира чрез HRT, ако е показано да се продължи с Tizveni, може да се обмисли лечение след постепенно намаляване дозата кортикостероиди. В противен случай, лечението трябва окончателно да се преустанови. <sup>3</sup>
Хипофизит	Степен 2	Обмислете временно прекъсване на лечението, докато контролирате симптомите чрез HRT.
	Степен 3 или 4	Временно прекъсване <sup>2,3</sup> За степен 3 или 4, която се е подобрила до степен $\leq 2$ и се контролира чрез HRT, ако е показано да се продължи с Tizveni, може да се обмисли лечение след постепенно намаляване дозата кортикостероиди. В противен случай, лечението трябва окончателно да се преустанови. <sup>3</sup>

Захарен диабет тип 1	Захарен диабет тип 1, свързан с хипергликемия степен $\geq 3$ (глюкоза $>250$ mg/dl или $>13,9$ mmol/l) или свързан с кетоацидоза	Временно прекъсване За степен 3 или 4, която се е подобрила до степен $\leq 2$ чрез инсулинова терапия, ако е показано да се продължи с Tizveni, може да се обмисли лечение, след като се постигне метаболитен контрол. В противен случай, лечението трябва окончателно да се преустанови.
Нефрит с бъбречна дисфункция	Степен 2 (креатинин $>1,5$ до 3 x спрямо изходното ниво или $>1,5$ до 3 x ГГН)	Временно прекъсване <sup>2,3</sup>
	Степен 3 (креатинин $>3$ x спрямо изходното ниво или $>3$ до 6 x ГГН) или степен 4 (креатинин $>6$ x ГГН)	Окончателно преустановяване <sup>3</sup>
Миокардит	Степен 2, 3 или 4	Окончателно преустановяване <sup>3</sup>
Неврологична токсичност	Степен 2	Временно прекъсване <sup>2,3</sup>
	Степен 3 или 4	Окончателно преустановяване <sup>3</sup>
Панкреатит	Степен 3 панкреатит или повишаване на серумните нива на амилаза или липаза ( $>2$ x ГГН) степен 3 или 4	Временно прекъсване <sup>2,3</sup>
	Степен 4	Окончателно преустановяване <sup>3</sup>
Други имуносвързани нежелани реакции	Степен 3	Временно прекъсване <sup>2,3</sup>
	Рецидивираща степен 3; степен 4	Окончателно преустановяване <sup>3</sup>
<b>Други нежелани лекарствени реакции</b>		
Реакции, свързани с инфузията	Степен 1	Обмислете премедикация за профилактика на последващи реакции към инфузията. Намалете скоростта на инфузията с 50%.
	Степен 2	Прекъснете инфузията. Започнете отново инфузията, ако състоянието е отшумяло или се е понижило до степен 1, и намалете скоростта на инфузията с 50%.
	Степен 3 или 4	Окончателно преустановяване
<p>ALT = аланин аминотрансфераза, AST = аспартат аминотрансфераза, HRT= хормонозаместителна терапия, SJS = синдром на Stevens-Johnson, TEN = токсична епидермална некролиза, ГГН = горна граница на нормата</p> <p><sup>1</sup> Степените на токсичност са в съответствие с Общите терминологични критерии за нежелани събития на националния онкологичен институт, версия 4.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0, NCI-CTCAE v4.0). Степента на хипофизит е в съответствие с NCI-CTCAE v5.0.</p> <p><sup>2</sup> Възобновете лечението при пациенти с пълно или частично отшумяване на симптомите (степен 0 до 1) след лечение с постепенно намаляване на дозата кортикостероиди в продължение на поне 1 месец. Окончателно преустановете лечението, ако няма пълно или частично подобряване в рамките на 12 седмици след започване на лечение с кортикостероиди или ако не може да се намали дозата на преднизон до <math>\leq 10</math> mg/ден (или еквивалент) в рамките на 12 седмици след започване на лечение с кортикостероиди.</p> <p><sup>3</sup> Препоръчва се начална доза от 1 до 2 mg/kg/ден преднизон или еквивалент, следвано от постепенно намаляване дозата до <math>\leq 10</math> mg/ден (или еквивалент) в продължение на поне 1 месец, с изключение при пневмонит, където препоръчителната начална доза е 2 до 4 mg/kg/ден.</p>		

### Специални популации

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на Tizveni при пациенти на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

#### *Старческа възраст*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти на възраст  $\geq 65$  години (вж. точка 4.8).

#### *Бъбречно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Данните при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане са твърде ограничени, за да може да се направи препоръка за дозировката при тази популация (вж. точка 5.2).

#### *Чернодробно увреждане*

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане. Данните при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане са твърде ограничени, за да може да се направи препоръка за дозировката при тази популация (вж. точка 5.2).

### Начин на приложение

Tizveni е само за интравенозно приложение. Трябва да се прилага като инфузия и не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или еднократна болус инжекция. За указанията относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

Първата инфузия трябва да се приложи в продължение на 60 минути. Ако първата инфузия се понася добре, всички последващи инфузии може да се прилагат в продължение на 30 минути. Инфузията трябва да се прилага чрез интравенозна система, снабдена със стерилен, непирогенен, вграден филтър с размер на порите 0,2 или 0,22 микрона с ниско ниво на свързване с протеини или с филтър, свързан към системата.

Не трябва да се смесват или да се прилагат други лекарствени продукти през същата инфузионна система.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

#### Карта на пациента

Пациентите, лекувани с Tizveni, трябва да получат карта на пациента, за да бъдат информирани за рисковете от имуносвързани нежелани реакции по време на лечението с Tizveni (вж. също Листовка).

Предписващият лекар трябва да обсъди с пациента риска от имуносвързани нежелани реакции по време на лечението с Tizveni.

### Имуносвързани нежелани реакции

По време на лечението с тислелизумаб са съобщавани имуносвързани нежелани реакции, включително случаи с летален изход (вж. точка 4.8). Повечето от тези събития са се подобрили при прекъсване приложението на тислелизумаб, приложение на кортикостероиди и/или поддържащи грижи. Имуносвързани нежелани реакции са съобщавани също след последната доза тислелизумаб. Могат да настъпят едновременно имуносвързани нежелани реакции, засягащи повече от една система в организма.

При подозирани имуносвързани нежелани реакции, трябва да се извърши подходяща оценка, за да се потвърди етиологията или да се изключат алтернативни етиологии, включително инфекция. Според тежестта на нежеланата реакция, тислелизумаб трябва временно да се прекъсне и да се приложат кортикостероиди (вж. точка 4.2). Въз основа на ограничени данни от клинични проучвания при пациенти, чиито имуносвързани нежелани реакции не се контролират с употреба на кортикостероиди, може да се обмисли приложение на други системни имуносупресори (вж. точки 4.2 и 4.8). След подобряване до степен  $\leq 1$ , приложението на кортикостероиди трябва да се намалява постепенно в продължение на поне 1 месец.

### Имуносвързан пневмонит

Имуносвързан пневмонит, включително случаи с летален изход, са съобщавани при пациенти, получаващи тислелизумаб. Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на пневмонит. Пациентите със съмнения за пневмонит, трябва да бъдат оценени рентгенологично, като инфекции или етиология, свързана със заболяването, трябва да бъдат изключени.

Пациенти с имуносвързан пневмонит трябва да се лекуват съгласно препоръчителните промени на лечението, посочени в Таблица 1 (вж. точка 4.2).

### Имуносвързан хепатит

Имуносвързан хепатит, включително случаи с летален изход, са съобщавани при пациенти, лекувани с тислелизумаб. Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на хепатит и промени в чернодробната функция. Трябва да се направят функционални изследвания на черния дроб на изходно ниво и периодично по време на лечението.

Пациенти с имуносвързан хепатит трябва да се лекуват съгласно препоръчителните промени на лечението, посочени в Таблица 1 (вж. точка 4.2).

### Имуносвързани кожни реакции

Имуносвързан кожен обрив или дерматит са съобщавани при пациенти, получаващи тислелизумаб. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за подозирани кожни реакции и трябва да бъдат изключени други причини. Според тежестта на нежеланата кожна реакция, тислелизумаб трябва временно или окончателно да се преустанови, съгласно препоръките в Таблица 1 (вж. точка 4.2).

Съобщавани са случаи на тежки кожни нежелани реакции (severe cutaneous adverse reactions, SCARs) при пациенти, получаващи тислелизумаб. Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на SCARs (напр. продроми като висока температура, грипopodobни симптоми, лигавични лезии или прогресивен кожен обрив), като други причини трябва да се изключат. При подозирани SCARs (включително тежка еритема мултиформе [EM], SJS или TEN), тислелизумаб трябва временно да се преустанови и пациентът трябва да се насочи към специализирано звено за оценка и лечение. Ако се потвърди SCARs, включително SJS или TEN, тислелизумаб трябва да се преустанови окончателно (вж. точка 4.2).

### Имуносвързан колит

Имуносвързан колит, често свързан с диария, се съобщава при пациенти, лекувани с тислелизумаб. Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на колит. Трябва да бъдат изключени инфекции или етиология, свързана със заболяването.

Пациенти с имуносвързан колит трябва да се лекуват съгласно препоръчителните промени на лечението, посочени в Таблица 1 (вж. точка 4.2).

#### Имуносвързани ендокринопатии

Имуносвързани ендокринопатии, включително тиреоидни заболявания, надбъбречна недостатъчност, хипофизит и захарен диабет тип 1, са съобщавани при пациенти, лекувани с тислелизумаб. При тези пациенти може да е необходимо поддържащо лечение, в зависимост от ендокринното заболяване. Може да се наложи продължителна хормонозаместителна терапия (hormone replacement therapy, HRT) в случаи на имуносвързани ендокринопатии.

Пациенти с имуносвързани ендокринопатии трябва да се лекуват съгласно препоръчителните промени на лечението, посочени в Таблица 1 (вж. точка 4.2).

#### *Тиреоидни заболявания*

Тиреоидни заболявания, включително тиреоидит, хипотиреоидизъм и хипертиреоидизъм, са съобщавани при пациенти, лекувани с тислелизумаб. Пациентите трябва да се проследяват (в началото на лечението, периодично по време на лечението и когато е показано според клиничната оценка) за промени на функцията на щитовидната жлеза и за признаци и симптоми на тиреоидни заболявания. Хипотиреоидизъм може да се лекува с HRT без прекъсване на лечението и без приложение на кортикостероиди. Хипертиреоидизъм може да се лекува симптоматично (вж. точка 4.2).

#### *Надбъбречна недостатъчност*

Надбъбречна недостатъчност е съобщавана при пациенти, лекувани с тислелизумаб. Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на надбъбречна недостатъчност. Трябва да се обмисли проследяване на функцията на надбъбречните жлези и нивата на хормоните. Трябва да се приложат кортикостероиди и HRT, както е клинично показано (вж. точка 4.2).

#### *Хипофизит*

Хипофизит е съобщаван при пациенти, лекувани с тислелизумаб. Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на хипофизит/хипопитуитаризъм. Трябва да се обмисли проследяване на функцията на хипофизната жлеза и нивата на хормоните. При клинични показания трябва да се приложат кортикостероиди и HRT (вж. точка 4.2).

#### *Захарен диабет тип 1*

Захарен диабет тип 1, включително диабетна кетоацидоза, е съобщаван при пациенти, лекувани с тислелизумаб. Пациентите трябва да се проследяват за хипергликемия и други признаци и симптоми на диабет. Трябва да се прилага инсулин при диабет тип 1. При пациенти с тежка хипергликемия или кетоацидоза (степен  $\geq 3$ ), лечението с тислелизумаб трябва временно да се прекрати и да се приложи анти-хипергликемично лечение (вж. точка 4.2). Лечението с тислелизумаб може да се поднови, когато се достигне метаболитен контрол.

#### Имуносвързан нефрит с бъбречна недостатъчност

Имуносвързан нефрит с бъбречна недостатъчност е съобщаван при пациенти, лекувани с тислелизумаб. Пациентите трябва да се проследяват за промени в бъбречната функция (повишен серумен креатинин), като други причини за бъбречна дисфункция трябва да се изключат.

Пациенти с имуносвързан нефрит с бъбречна недостатъчност трябва да се лекуват съгласно препоръчителните промени на лечението, посочени в Таблица 1 (вж. точка 4.2).

#### Други имуносвързани нежелани реакции

Други клинично важни имуносвързани нежелани реакции са съобщавани при тислелизумаб: миозит, миокардит, артрит, ревматична полимиалгия, перикардит и синдром на Guillain-Barré (вж. точка 4.8).



Пациенти с други имуносвързани нежелани реакции трябва да се лекуват съгласно препоръчителните промени на лечението, посочени в Таблица 1 (вж. точка 4.2).

#### *Отхвърляне на трансплантиран солиден орган*

Отхвърляне на трансплантиран солиден орган се съобщава при постмаркетингови условия при пациенти, лекувани с PD-1 инхибитори. Лечението с тислелизумаб може да повиши риска от отхвърляне на солиден орган при пациенти с трансплантация. При тези пациенти трябва да се прецени ползата от лечението с тислелизумаб спрямо риска от възможно отхвърляне на органа.

#### Реакции, свързани с инфузията

Тежки реакции, свързани с инфузията (степен 3 или по-висока) са съобщавани при пациенти, получаващи тислелизумаб (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се проследяват за признаци и симптоми на реакции, свързани с инфузията.

Реакции, свързани с инфузията, трябва да се лекуват както е препоръчано в Таблица 1 (вж. точка 4.2).

#### Пациенти, изключени от клиничните проучвания

Пациенти с някои от следните състояния са изключвани от клиничните проучвания: функционален статус по ECOG на изходното ниво по-голям или равен на 2; активни мозъчни или лептоменингеални метастази; активно автоимунно заболяване или анамнеза за автоимунно заболяване, което може да рецидивира; всяко заболяване, изискващо системно лечение с кортикостероиди (>10 mg/ден преднизон или еквивалент) или други имunosупресанти, в рамките на 14 дни преди лечение в изпитването; активен или нелекуван HIV; нелекуван хепатит В или носители на хепатит С; анамнеза за интерстициална белодробна болест; приложение на живи ваксини в рамките на 14 дни преди започване на лечението по проучването; инфекция, изискваща системно лечение в рамките на 14 дни преди започване на лечението по проучването; анамнеза за тежка свръхчувствителност към друго моноклонално анти тяло. При липса на данни, тислелизумаб трябва да се използва при тези популации с повишено внимание само след внимателна преценка на потенциалната полза/риск при отделния пациент.

#### Пациенти на диета с контролиран прием на натрий

Всеки ml от този лекарствен продукт съдържа 0,069 mmol (или 1,6 mg) натрий. Този лекарствен продукт съдържа 16 mg натрий на флакон с 10 ml, които са еквивалентни на 0,8% от препоръчителния от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Тислелизумаб е хуманизирано моноклонално анти тяло, което се очисти от кръвообращението посредством катаболизъм. Поради това не са провеждани официални фармакокинетични проучвания за лекарствени взаимодействия. Тъй като моноклоналните анти тела не се метаболизират от цитохром P450 (CYP) ензимите или други ензими, метаболизиращи лекарства, инхибирането или индукцията на тези ензими от едновременно приложени лекарствени продукти не се очаква да повлияе фармакокинетиката на тислелизумаб.

Преди започване на лечение с тислелизумаб трябва да се избягва употребата на системни кортикостероиди и други имunosупресори на изходно ниво, освен на физиологични дози системен кортикостероид (10 mg/ден преднизон или еквивалент), поради техния потенциал за повлияване на фармакодинамичната активност и ефикасност. Въпреки това системни кортикостероиди и други имunosупресори може да се използват след започване на лечение с тислелизумаб за лечение на имуносвързани нежелани реакции (вж. точка 4.4). Кортикостероиди може да се използват също като премедикация, когато тислелизумаб се използва в комбинация с химиотерапия, като антиеметична профилактика и/или за облекчаване на свързаните с химиотерапията нежелани реакции.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал/контрацепция

Тислелизумаб не трябва да се прилага при жени с детероден потенциал, които не използват ефективна контрацепция, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с тислелизумаб. Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция (методи, които водят до под 1% честота на забременяване) по време на лечението и поне 4 месеца след последната доза тислелизумаб.

##### Бременност

Липсват данни за употребата на тислелизумаб при бременни жени. Съгласно механизма на действие, тислелизумаб може да увреди фетуса, когато се прилага при бременни жени.

С тислелизумаб не са провеждани проучвания по отношение на репродукцията при животни. Въпреки това, модели на бременност при мишки показват, че блокирането на PD-1/PD-L1 сигналите, нарушава толерантността към фетуса и може да доведе до повишена фетална загуба.

Известно е, че човешките IgG4 (имуноглобулини) преминават плацентарната бариера. Затова, тислелизумаб, който е вариант на IgG4, има потенциал да бъде предаден от майката на развиващия се фетус. Жените трябва да бъдат консултирани относно потенциалния риск за фетуса.

Тислелизумаб не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената изисква лечение с тислелизумаб.

##### Кърмене

Не е известно дали тислелизумаб се екскретира в кърмата. Не са известни и неговите ефекти при кърмени новородени/кърмачета и върху образуването на кърмата.

Въз основа на потенциала за предизвикване на сериозни нежелани лекарствени реакции при кърмени новородени/кърмачета, жените трябва да бъдат съветвани да не кърмят по време на лечението с Tizveni и поне 4 месеца след последната доза Tizveni.

##### Фертилитет

Липсват клинични данни за възможни ефекти на тислелизумаб върху фертилитета. Не са провеждани токсикологични проучвания с тислелизумаб по отношение на развитието и репродукцията. Въз основа на 3-месечно проучване за токсичност при многократно прилагане, не са наблюдавани забележими ефекти върху мъжките и женските репродуктивни органи при дългоопашати макаци, когато тислелизумаб е прилаган в дози 3, 10 или 30 mg/kg на всеки 2 седмици за 13 седмици (приложение на 7 дози) (вж. точка 5.3).

#### 4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Tizveni повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. При някои пациенти се съобщава за умора след приложение на тислелизумаб (вж. точка 4.8).

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Обобщение на профила на безопасност

Данните за безопасност на тислелизумаб като монотерапия се основават на сборни данни от 1534 пациенти с множество видове тумори, които са получавали 200 mg тислелизумаб на всеки 3 седмици. Най-честите нежелани реакции са анемия (29,2%), умора (22,9%) и повишена аспартат аминотрансфераза (20,9%). Най-честите нежелани реакции степен 3/4 са анемия (5,0%), пневмония (4,2%), хипонатриемия (2,7%), повишаване на аспартат аминотрансферазата (2,6%), повишен билирубин в кръвта (2,0%), пневмонит (2,0%) и умора (2,0%). 1,2% от пациентите получават нежелани реакции, които са довели до смърт. Нежеланите реакции довели до смърт са пневмония (0,78%), хепатит (0,13%), пневмонит (0,07%), диспнея (0,07%), намален апетит (0,07%) и тромбоцитопения (0,07%). От тези 1534 пациенти, 40,1% са с експозиция на тислелизумаб за период над 6 месеца, а 22,2% са с експозиция над 12 месеца.

Данните за безопасност на тислелизумаб, приложен в комбинация с химиотерапия, се основават на данни от 497 пациенти с НДРБД. Най-честите нежелани реакции са анемия (88,3%), неутропения (86,5%), тромбоцитопения (67,0%), повишена аланин аминотрансфераза (46,1%), умора (43,1%), повишена аспартат аминотрансфераза (42,3%), гадене (41,4%), намален апетит (40,6%) и обрив (26,4%). Най-честите нежелани реакции степен 3/4 са неутропения (58,6%), тромбоцитопения (18,3%), анемия (15,7%), пневмония (5,0%), пневмонит (3,4%), повишена аланин аминотрансфераза (3,2%), лимфопения (2,8%), обрив (2,6%) и умора (2,2%). 1,6% от пациентите получават нежелани реакции, които са довели до смърт. Нежеланите реакции довели до смърт са пневмонит (0,60%), диспнея (0,40%), миокардит (0,40%), пневмония (0,20%) и хипокалиемия (0,20%). От тези 497 пациенти, 65,8% са с експозиция на тислелизумаб за период над 6 месеца, а 37,8% са с експозиция над 12 месеца.

##### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите реакции, съобщени в сборните данни при пациенти, лекувани с Tizveni като монотерапия (n = 1534) и в комбинация с химиотерапия (n = 497) са представени в Таблица 2. Нежеланите реакции са изброени по системно-органен клас по MedDRA. Във всеки системно-органен клас, нежеланите реакции са представени с намаляваща честота. Съответната категория по честота за всяка нежелана реакция е определена като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Във всяка група по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 2 Нежелани реакции с Tizveni като монотерапия (n = 1534) и при комбинация с химиотерапия (n = 497)**

	<b>Тислелизумаб монотерапия n = 1534</b>	<b>Тислелизумаб плюс химиотерапия n = 497</b>
<b>Нежелани реакции</b>	<b>Категория по честота (Всички степени)</b>	<b>Категория по честота (Всички степени)</b>
<b>Инфекции и инфестации</b>		
Пневмония <sup>1</sup>	Чести*	Много чести*
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>		
Анемия <sup>2</sup>	Много чести	Много чести
Тромбоцитопения <sup>3</sup>	Чести*	Много чести
Неутропения <sup>4</sup>	Чести	Много чести
Лимфопения <sup>5</sup>	Чести	Много чести
<b>Нарушения на ендокринната система</b>		
Хипотиреоидизъм <sup>6</sup>	Много чести	Много чести
Хипертиреоидизъм <sup>7</sup>	Чести	Много чести
Тиреоидит <sup>8</sup>	Чести	Нечести
Надбъбречна недостатъчност <sup>9</sup>	Нечести	-
Хипофизит <sup>10</sup>	Редки	-
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>		
Хипергликемия <sup>11</sup>	Чести	Много чести
Хипонатриемия <sup>12</sup>	Чести	Много чести
Хипокалиемия <sup>13</sup>	Чести	Много чести*
Захарен диабет <sup>14</sup>	Нечести	Чести
<b>Нарушения на нервната система</b>		
Синдром на Guillain-Barré	-	Нечести
<b>Нарушения на очите</b>		
Увеит <sup>15</sup>	Нечести	-
<b>Сърдечни нарушения</b>		
Миокардит <sup>16</sup>	Нечести	Чести*
Перикардит	Редки	-
<b>Съдови нарушения</b>		
Хипертония <sup>17</sup>	Чести	Чести
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>		
Кашлица	Много чести	Много чести
Диспнея	Чести*	Много чести*
Пневмонит <sup>18</sup>	Чести*	Много чести*
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>		
Гадене	Чести	Много чести
Диария <sup>19</sup>	Чести	Много чести
Стоматит <sup>20</sup>	Чести	Чести
Панкреатит <sup>121</sup>	Нечести	Нечести
Колит <sup>22</sup>	Нечести	Чести
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>		
Хепатит <sup>23</sup>	Чести*	Чести
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		
Обрив <sup>24</sup>	Много чести	Много чести
Пруритус	Много чести	Чести
Тежки кожни реакции <sup>25</sup>	Редки	-

<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>		
Артралгия	Чести	Много чести
Миалгия	Чести	Чести
Миозит <sup>26</sup>	Нечести	Нечести
Артрит <sup>27</sup>	Нечести	Чести
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>		
Нефрит <sup>28</sup>	Нечести	Нечести
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		
Умора <sup>29</sup>	Много чести	Много чести
Намален апетит	Много чести*	Много чести
<b>Изследвания</b>		
Повишена аспартат аминотрансфераза	Много чести	Много чести
Повишена аланин аминотрансфераза	Много чести	Много чести
Повишен билирубин в кръвта <sup>30</sup>	Много чести	Много чести
Повишена алкална фосфатаза в кръвта	Чести	Много чести
Повишен креатинин в кръвта	Чести	Много чести

<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>		
Реакции, свързани с инфузията <sup>31</sup>	Нечести	Чести
1	Пневмония включва предпочитаните термини (ПТ) пневмония, инфекция на долните дихателни пътища, бактериална инфекция на долните дихателни пътища, бактериална пневмония, гъбична пневмония и пневмония, предизвикана от <i>pneumocystis jirovecii</i> .	
2	Анемия включва ПТ анемия и понижен хемоглобин.	
3	Тромбоцитопения включва ПТ тромбоцитопения и намален брой тромбоцити.	
4	Неутропения включва ПТ неутропения и понижен брой неутрофили.	
5	Лимфопения включва ПТ лимфопения, понижен брой лимфоцити и понижен процент лимфоцити.	
6	Хипотиреоидизъм включва предпочитаните термини (ПТ) хипотиреоидизъм, понижен свободен тироксин, понижен свободен трийодтиронин, понижен трийодтиронин, първичен хипотиреоидизъм и понижен тироксин.	
7	Хипертиреоидизъм включва ПТ хипертиреоидизъм, понижен тироид-стимулиращ хормон в кръвта, повишен свободен трийодтиронин, повишен свободен тироксин, повишен тироксин и повишен трийодтиронин.	
8	Тиреоидит включва ПТ тиреоидит, автоимунен тиреоидит и субакутен тиреоидит.	
9	Надбъбречна недостатъчност включва ПТ надбъбречна недостатъчност и вторична адренална недостатъчност.	
10	Хипофизит включва ПТ за хипофизит и хипопитуитаризъм.	
11	Хипергликемия включва ПТ хипергликемия и повишена глюкоза в кръвта.	
12	Хипонатриемия включва ПТ хипонатриемия и понижен натрий в кръвта.	
13	Хипокалиемия включва ПТ хипокалиемия и понижен калий в кръвта.	
14	Захарен диабет включва ПТ захарен диабет, захарен диабет тип 1 и латентен автоимунен диабет при възрастни.	
15	Увеит включва ПТ увеит и ирит.	
16	Миокардит включва ПТ миокардит, имуномедиран миокардит и автоимунен миокардит.	
17	Хипертония включва ПТ хипертония, повишено кръвно налягане и есенциална хипертония.	
18	Пневмонит включва ПТ пневмонит, имуносвързано белодробно заболяване, интерстициална белодробна болест и организираща пневмония.	
19	Диария включва ПТ диария и чести изхождания.	
20	Стоматит включва ПТ стоматит, язви в устата и афтозни язви.	
21	Панкреатит включва ПТ повишена амилаза, повишена липаза и остър панкреатит.	
22	Колит включва ПТ колит и имуносвързан ентероколит.	
23	Хепатит включва ПТ хепатит, нарушена чернодробна функция, имуносвързан хепатит и чернодробно увреждане и автоимунен хепатит.	
24	Обрив включва ПТ обрив, макуло-папулозен обрив, екзема, еритматозен обрив, дерматит, алергичен дерматит, папулозен обрив, уртикария, еритема, ексфолиране на кожата, лекарствени ерупции, макулозен обрив, псориазис, пустулозен обрив, акнеiformен дерматит, пруритозен обрив, лихеноидна кератоза, дерматит на ръцете, имуносвързан дерматит, фоликуларен обрив, остра фебрилна неутрофилна дерматоза, еритема нодозум и пемфигоид.	
25	Тежка кожна реакция включва еритема мултиформе.	
26	Миозит включва ПТ миозит и имуносвързан миозит.	
27	Артрит включва ПТ артрит и имуносвързан артрит.	
28	Нефрит включва ПТ нефрит, фокална сегментна гломерулосклероза и имунозависим нефрит.	
29	Умора включва ПТ умора, астения, неразположение и летаргия.	
30	Повишен билирубин в кръвта включва ПТ повишен билирубин в кръвта, повишен конюгиран билирубин, повишен неконюгиран билирубин в кръвта и хипербилирубинемия.	
31	Реакция, свързана с инфузията включва ПТ реакция, свързана с инфузията и свръхчувствителност, свързана с инфузията.	

\*включително с летален изход

### Описание на избрани нежелани реакции

Данните по-долу представят информация за значими нежелани лекарствени реакции при приложение на тислелизумаб като монотерапия в клинични проучвания. Детайли за значими нежелани реакции при тислелизумаб, когато се прилага в комбинация с химиотерапия, са представени, ако са забелязани клинично значими разлики в сравнение с приложение на тислелизумаб като монотерапия.

### Имуносвързан пневмонит

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, имуносвързан пневмонит възниква при 4,3% от пациентите, включително събития степен 1 (0,3%), степен 2 (2,0%), степен 3 (1,5%), степен 4 (0,3%) и степен 5 (0,2%).

Медианата на времето от първата доза до поява на събитие е 3,2 месеца (диапазон: 1,0 ден до 16,5 месеца), като медианата на продължителност от появата до отшумяването е 6,1 месеца (диапазон: 1,0+ ден до 22,8+ месеца). + означава цензурирана стойност, с продължаващи събития по време на анализа. Тислелизумаб е окончателно преустановен при 1,8% от пациентите, а лечението с тислелизумаб е прекъснато при 1,8% от пациентите. Пневмонитът е отшумял при 45,5% от пациентите.

При пациентите, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, пневмонит възниква по-често при пациентите с анамнеза за предходно торакално облъчване (6,3%) отколкото при пациенти, които не са имали предходно торакално облъчване (2,8%).

Пневмонит възниква при 9,1% от пациентите с НДРБД, лекувани с тислелизумаб в комбинация с химиотерапия. При пациентите с НДРБД, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, пневмонит възниква при 6,0% от пациентите.

### Имуносвързан хепатит

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, имуносвързан хепатит възниква при 1,7% от пациентите, включително събития степен 1 (0,1%), степен 2 (0,5%), степен 3 (0,9%), степен 4 (0,1%) и степен 5 (0,1%).

Медианата на времето от първата доза до поява на събитие е 31,0 дни (диапазон: 8,0 дни до 13,1 месеца), като медианата на продължителността от появата до отшумяването е 2,0 месеца (диапазон: 1,0 ден до 37,9+ месеца). + означава цензурирана стойност, с продължаващи събития по време на анализа. Тислелизумаб е окончателно преустановен при 0,4% от пациентите, а лечението с тислелизумаб е прекъснато при 1,0% от пациентите поради имуносвързан хепатит. Хепатитът е отшумял при 50,0% от пациентите.

### Имуносвързани кожни нежелани реакции

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, имуносвързани кожни нежелани реакции възникват при 1,8% от пациентите, включително събития степен 1 (0,4%), степен 2 (0,8%), степен 3 (0,3%) и степен 4 (0,3%).

Медианата на времето от първата доза до поява на събитие е 2,5 месеца (диапазон: 7,0 дни до 11,6 месеца). Медианата на продължителността от появата до отшумяването е 11,2 месеца (диапазон: 4,0 дни до 34,0+ месеца). + означава цензурирана стойност, с продължаващи събития по време на анализа. Тислелизумаб е окончателно преустановен при 0,3% от пациентите, а лечението с тислелизумаб е прекъснато при 0,5% от пациентите. Нежеланите кожни реакции са отшумели при 51,9% от пациентите.

### Имуносвързан колит

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, имуносвързан колит възниква при 0,7% от пациентите, включително събития степен 2 (0,6%) и степен 3 (0,1%).

Медианата на времето от първата доза до поява на събитие е 6,0 месеца (диапазон: 12,0 дни до 14,4 месеца), като медианата на продължителността от появата до отшумяването е 28,0 дни (диапазон: 9,0 дни до 3,6 месеца). Тислелизумаб не е окончателно преустановен при никой от пациентите, а лечението с тислелизумаб е прекъснато при 0,6% от пациентите. Колитът е отшумял при 81,8% от пациентите.

### Имуносвързан миозит/рабдомиолиза

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, имуносвързан миозит/рабдомиолиза възниква при 0,9% от пациентите, включително събития степен 1 (0,2%), степен 2 (0,3%), степен 3 (0,3%) и степен 4 (0,1%).

Медианата на времето от първата доза до поява на събитие е 1,8 месеца (диапазон: 15,0 дни до 17,6 месеца), като медианата на продължителността от появата до отшумяването е 2,1 месеца (диапазон: 5,0 дни до 11,2+ месеца). + означава цензурирана стойност, с продължаващи събития по време на анализа. Тислелизумаб е окончателно преустановен при 0,2% от пациентите, а лечението с тислелизумаб е прекъснато при 0,7% от пациентите. Миозитът/рабдомиолизата е отшумяла при 57,1% от пациентите.

### Имуносвързани ендокринопатии

#### Тиреоидни заболявания

##### Хипотиреоидизъм

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, хипотиреоидизъм възниква при 7,6% от пациентите, включително събития степен 1 (1,4%), степен 2 (6,1%) и степен 4 (0,1%).

Медианата на времето от първата доза до поява на събитие е 3,7 месеца (диапазон: 0 дни до 16,6 месеца). Медианата на продължителността от появата до отшумяването е 15,2 месеца (диапазон: 12,0 дни до 28,6+ месеца). + означава цензурирана стойност, с продължаващи събития по време на анализа. Тислелизумаб не е окончателно преустановен при никой от пациентите, а лечението с тислелизумаб е прекъснато при 0,4% от пациентите. Хипотиреоидизмът е отшумял при 31,9% от пациентите.

##### Хипертиреоидизъм

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, хипертиреоидизъм възниква при 0,3% от пациентите, включително събития от степен 1 (0,1%) и степен 2 (0,3%).

Медианата на времето от първата доза до поява на събитие е 31 дни (диапазон: 19,0 дни до 14,5 месеца). Медианата на продължителност от появата до отшумяването е 1,4 месеца (диапазон: 22,0 дни до 4,0+ месеца). + означава цензурирана стойност, с продължаващи събития по време на анализа. Тислелизумаб е окончателно преустановен при 0,1% от пациентите, а лечението с тислелизумаб не е прекъснато при никой от пациентите. Хипертиреоидизмът е отшумял при 80,0% от пациентите.

##### Тиреоидит

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, тиреоидит възниква при 0,8% от пациентите, включително събития степен 1 (0,2%) и степен 2 (0,6%).

Медианата на времето от първата доза до поява на събитие е 2,0 месеца (диапазон: 20,0 дни до 20,6 месеца). Медианата на продължителността от появата до отшумяването не е оценима въз основа на наличните към момента данни (диапазон: 22,0 дни до 23,1+ месеца). + означава цензурирана стойност, с продължаващи събития по време на анализа. Тислелизумаб не е окончателно преустановен при никой от пациентите, а лечението с тислелизумаб е прекъснато при 0,1% от пациентите. Тиреоидитът е отшумял при 16,7% от пациентите.

### Надбъбречна недостатъчност

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, надбъбречна недостатъчност възниква при 0,3% от пациентите, включително събития степен 2 (0,1%), степен 3 (0,1%) и степен 4 (0,1%).



Медианата на времето от първата доза до поява на събитие е 3,1 месеца (диапазон: 1,3 месеца до 11,6 месеца). Медианата на продължителността от появата до отшумяването не е оценена въз основа на наличните към момента данни (диапазон: 1,0 месец до 6,5+ месеца). + означава цензурирана стойност, с продължаващи събития по време на анализа. Тислелизумаб не е окончателно преустановен при никой от пациентите, а лечението с тислелизумаб е прекъснато при 0,2% от пациентите. Надбъбречната недостатъчност е отшумяла при 25,0% от пациентите.

#### Хипофизит

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, хипопитуитаризъм (степен 2) възниква при 0,1% от пациентите.

#### Захарен диабет тип 1

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, захарен диабет тип 1 възниква при 0,4% от пациентите, включително събития от степен 1 (0,1%) и степен 3 (0,3%).

Медианата на времето от първата доза до поява на събитие е 2,5 месеца (диапазон: 33,0 дни до 13,8 месеца). Медианата на продължителността от появата до отшумяването не е оценена въз основа на наличните към момента данни (диапазон: 4,0 дни до 19,9+ месеца). + означава цензурирана стойност, с продължаващи събития по време на анализа. Тислелизумаб е окончателно преустановен при 0,1% от пациентите, а лечението с тислелизумаб е прекъснато при 0,1% от пациентите. Захарният диабет тип I е отшумял при 16,7% от пациентите.

#### Имуносвързан нефрит и бъбречна недостатъчност

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, имуносвързан нефрит и бъбречна недостатъчност възникват при 0,7% от пациентите, включително събития степен 2 (0,3%), степен 3 (0,2%), степен 4 (0,1%) и степен 5 (0,1%).

Медианата на времето от първата доза до поява на събитие е 1,2 месеца (диапазон: 3,0 дни до 5,7 месеца). Медианата на продължителността от появата до отшумяването е 1,9 месеца (диапазон: 3,0+ дни до 16,2+ месеца). + означава цензурирана стойност, с продължаващи събития по време на анализа. Тислелизумаб е окончателно преустановен при 0,3% от пациентите, а лечението с тислелизумаб е прекъснато при 0,3% от пациентите. Имуносвързаният нефрит и бъбречната недостатъчност са отшумели при 50,0% от пациентите.

#### Имуносвързан миокардит

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, имуносвързан миокардит възниква при 0,5% от пациентите, включително събития степен 1 (0,1%), степен 2(0,1%), степен 3 (0,2%) и степен 4 (0,1%).

Медианата на времето от първата доза до поява на събитие е 1,6 месеца (диапазон: 14,0 дни до 6,1 месеца), като медианата на продължителността от появата до отшумяването е 5,1 месеца (диапазон: 4,0 дни до 7,6 месеца). Тислелизумаб е окончателно преустановен при 0,3% от пациентите, а лечението с тислелизумаб е прекъснато при 0,2% от пациентите. Миокардитът е отшумял при 57,1% от пациентите.

Миокардит възниква при 1,4% от пациентите, лекувани с тислелизумаб в комбинация с химиотерапия, включително степен 5 (0,4%).

#### Реакции, свързани с инфузията

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, реакции, свързани с инфузията възниква при 3,5% от пациентите, включително събития от степен 3 (0,3%). Тислелизумаб е окончателно преустановен при 0,1% от пациентите, а лечението с тислелизумаб е прекъснато при 0,5% от пациентите.

### Лабораторни отклонения

При пациенти, лекувани с тислелизумаб като монотерапия, процентът пациенти, получили отклонение при лабораторни изследвания спрямо изходното ниво до степен 3 или 4, е както следва: 0,1% за повишен хемоглобин, 4,4% за понижен хемоглобин, 0,9% за понижен брой левкоцити, 8,5% за понижен брой лимфоцити, 0,07% за повишен брой лимфоцити, 1,7% за понижен брой неутрофили, 1,1% за понижен брой тромбоцити, 2,0% за повишена аланин аминотрансфераза, 0,4% за понижен албумин, 2,3% за повишена алкална фосфатаза, 3,2% за повишена аспартат аминотрансфераза, 2,2% за повишен билирубин, 2,0% за повишена креатининкиназа, 0,9% за повишен креатинин, 0,9% за повишен калий, 2,2% за понижен калий, 0,1% за повишен натрий, 5,7% за понижен натрий.

При пациенти, лекувани с тислелизумаб в комбинация с химиотерапия, процентът пациенти, получили отклонение при лабораторни изследвания спрямо изходното ниво до степен 3 или 4, е както следва: 14,2% за понижен хемоглобин, 17,3% за понижен брой левкоцити, 41,2% за понижен брой неутрофили, 4,6% за понижен брой тромбоцити, 3,1% за повишена аланин аминотрансфераза, 0,9% за повишена алкална фосфатаза, 3,4% за повишена аспартат аминотрансфераза, 0,6% за повишен билирубин, 1,6% за повишена креатининкиназа, 2,5% за повишен креатинин, 2,8% за повишен калий, 10,2% за понижен калий, 0,6% за повишен натрий, 18,9% за понижен натрий.

### Имуногенност

От 1 916 пациенти, оценени за антилекарствени антитела (antidrug antibodies, ADA), лекувани с препоръчителната доза 200 mg веднъж на всеки 3 седмици, 18,3% са с положителен резултат за ADA, възникващи в хода на лечението, като неутрализиращи антитела (neutralising antibodies, NABs) са открити при 0,9% от пациентите. Популационният фармакокинетичен анализ показва, че статусът по ADA е статистически значима ковариата по отношение на клирънса; въпреки това изглежда, че наличието на ADA срещу тислелизумаб, възникващи в хода на лечението, няма клинично значимо влияние върху фармакокинетиката или ефикасността.

Измежду пациентите, оценени за ADA, са наблюдавани следните честоти на нежелани събития (НС) при положителната за ADA популация в сравнение с отрицателна за ADA популация: НС степен  $\geq 3$  – 50,9% спрямо 39,3%, сериозни нежелани събития (СНС) – 37,1% спрямо 29,7%, НС, водещи до прекратяване на лечението 10,8% спрямо 10,2%: (за монотерапия); НС степен  $\geq 3$  – 85,6% спрямо 78,2%, СНС 45,9% спрямо 38,2%, НС, водещи до оттегляне от лечението 13,5% спрямо 13,3% (за комбинирана терапия). Пациентите, които са развили ADA в хода на лечението, като цяло са с по-лошо общо здравословно състояние и характеристики на заболяването на изходно ниво, което може да попречи на правилната интерпретация на анализа за безопасност. От наличните данни не могат да се изведат категорични заключения за възможните тенденции по отношение на появата на нежелани реакции към лекарството.

### Старческа възраст

Като цяло не са наблюдавани разлики по отношение на безопасността при тислелизумаб като монотерапия между пациенти на възраст <65 години и пациенти на възраст между 65 и 74 години. Данните за пациенти на възраст 75 години и повече са твърде ограничени, за да може да се направи заключение за тази популация.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

Липсва информация за предозиране с тислелизумаб. В случай на предозиране, пациентите трябва внимателно да бъдат проследявани за признаци или симптоми на нежелани лекарствени реакции и трябва веднага да се започне подходящо симптоматично лечение.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Моноклонални антитела и конюгати антитяло-лекарство, АТС код: L01FF09

#### Механизъм на действие

Тислелизумаб е хуманизирано моноклонално антитяло, вариант на имуноглобулин G4 (IgG4), срещу PD-1, свързващо се към извънклетъчния домейн на човешкия PD-1. Той конкурентно блокира свързването на PD-L1 и PD-L2, като инхибира PD-1-медираните отрицателни сигнали и засилва функционалната активност в Т-клетките при *in vitro* клетъчно базиран анализ.

#### Клинична ефикасност и безопасност

##### Недобрноклетъчен рак на белия дроб

*Първа линия на лечение на несквамозен НДРБД: BGB-A317-304*

BGB-A317-304 е рандомизирано, открито, многоцентрово проучване фаза III за изследване на ефикасността и безопасността на тислелизумаб в комбинация с платина-пеметрексед спрямо само платина-пеметрексед като лечение от първа линия при пациенти с локално авансирал несквамозен НДРБД, при които не е прилагана химиотерапия, и които не са кандидати за хирургична резекция или химиотерапия на основата на платина, или са с метастазирал несквамозен НДРБД.

От проучването са изключени пациенти с активни мозъчни или лептоменингеални метастази, известни EGFR мутации или ALK транслокации, чувствителни към наличната таргетна инхибиторна терапия, с активно аутоимунно заболяване или със всяко състояние, изискващо системно лечение или с кортикостероиди (>10 mg дневно преднизон или еквивалент), или с други имunosупресори.

Общо 334 пациенти са рандомизирани (2:1) да получават тислелизумаб 200 mg в комбинация с пеметрексед 500 mg/m<sup>2</sup> и карбоплатин AUC 5 mg/ml/min или цисплатин 75 mg/m<sup>2</sup> (T+PP рамо, n = 223), или пеметрексед 500 mg/m<sup>2</sup> и карбоплатин AUC 5 mg/ml/min или цисплатин 75 mg/m<sup>2</sup> (PP рамо, n = 111). Изборът на платина (цисплатин или карбоплатин) е по преценка на изследователя.

Лечението се прилага на цикли от 3 седмици. След приложение на 4, 5 или 6 цикъла химиотерапия или тислелизумаб в комбинация с химиотерапия по преценка на изследователя, пациентите в рамото на T+PP получават тислелизумаб 200 mg в комбинация с пеметрексед 500 mg/m<sup>2</sup> на цикли от 3 седмици до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност; пациентите в PP рамото получават само пеметрексед 500 mg/m<sup>2</sup> до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност, а пациенти, при които прогресията на заболяването е потвърдена от преглед на независим комитет (Independent Review Committee, IRC), получават възможност да преминат към монотерапия с тислелизумаб на цикли от 3 седмици.

Рандомизирането е стратифицирано по експресия на PD-L1 в туморните клетки (ТС) (<1% спрямо 1% до 49% спрямо  $\geq 50\%$ ) и стадий на заболяването (IIIВ спрямо IV), съгласно класификацията на Американския съвместен комитет по рак (American Joint Committee on Cancer, AJCC), 7-мо издание на ръководство за стадиране на рак. Експресията на PD-L1 е оценена в централна лаборатория, като е използван теста Ventana PD-L1 (SP263), който идентифицира PD-L1 оцветяването на туморните клетки. Туморите са оценявани на всеки 6 седмици през първите 6 месеца, после на всеки 9 седмици за следващите 6 месеца, а след това на всеки 12 седмици.

Исходните характеристики на пациентите в проучването BGB-A317-304 са: медиана на възрастта 61 години (диапазон: 25 до 75), 29% на възраст 65 и повече години; 74% мъже; 100% азиатци (всички включени в Китай); 23,4% с ECOG PS 0 и 76,6% с ECOG PS 1; 18,3% със заболяване стадий IIIВ; 26,6% с неизвестен статус на ALK пренареждане и 73,4% с отрицателно ALK пренареждане; 36,2% никога не са пушили; 5,4% с метастази в мозъка. Характеристиките възраст, пол, ECOG PS, стадий, статус по отношение на тютюнопушене, PD-L1 ТС скор и предшестващо антитуморно лечение са били балансирани между терапевтичните групи.

Първичната крайна точка за ефикасност е преживяемост без прогресия (progression-free survival, PFS) по RECIST v1.1 според IRC в анализа на intent-to-treat групата (ИТТ). Вторичните крайни точки за ефикасност включват обща преживяемост (overall survival, OS), честота на обективен отговор (objective response rate, ORR) и продължителност на отговора (duration of response, DoR) според IRC и според изследователя.

Проучването постига първичната си крайна точка при междинния анализ (дата на заключване на данните 23.01.2020 г. и медиана на продължителност на проследяване по проучването 9,8 месеца), показвайки статистическо значимо подобрене на PFS при Т+PP в сравнение с PP. Стратифицираният коефициент на риск е 0,65 (95% ДИ: 0,47, 0,91;  $p = 0,0054$ ) с медиана на PFS 9,7 месеца при Т+PP и 7,6 месеца при PP.

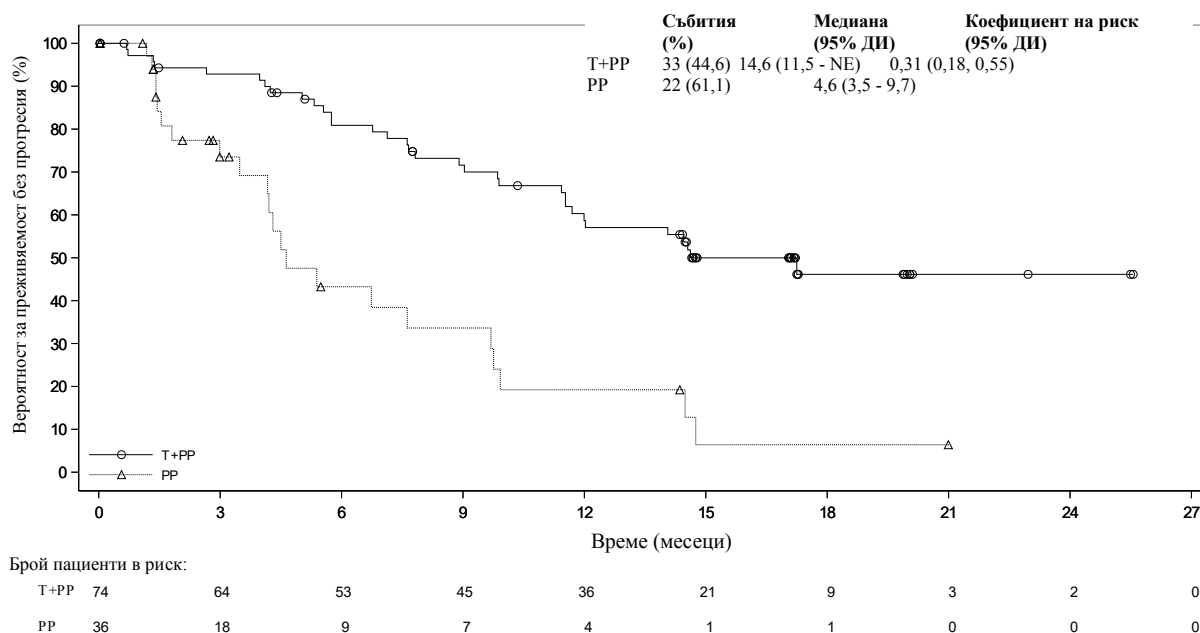
Резултатите за ефикасност от крайния анализ (дата на заключване на данните 26.10.2020 г. и медиана на продължителност на проследяване по проучването 16,1 месеца) съответстват с тези от междинния анализ.

Измежду 334 пациенти в проучването BGB-A317-304, 110 (33%) пациенти са имали експресия на PD-L1 в туморните клетки  $\geq 50\%$ . От тях 74 пациенти са в групата на тислелизумаб и химиотерапия, а 36 пациенти – в групата на плацебо и химиотерапия. Резултатите за ефикасност при пациентите с експресия на PD-L1 в туморните клетки  $\geq 50\%$  от крайния анализ са показани в Таблица 3, а кривите на Kaplan-Meier за PFS и OS са показани съответно във Фигури 1 и 2.

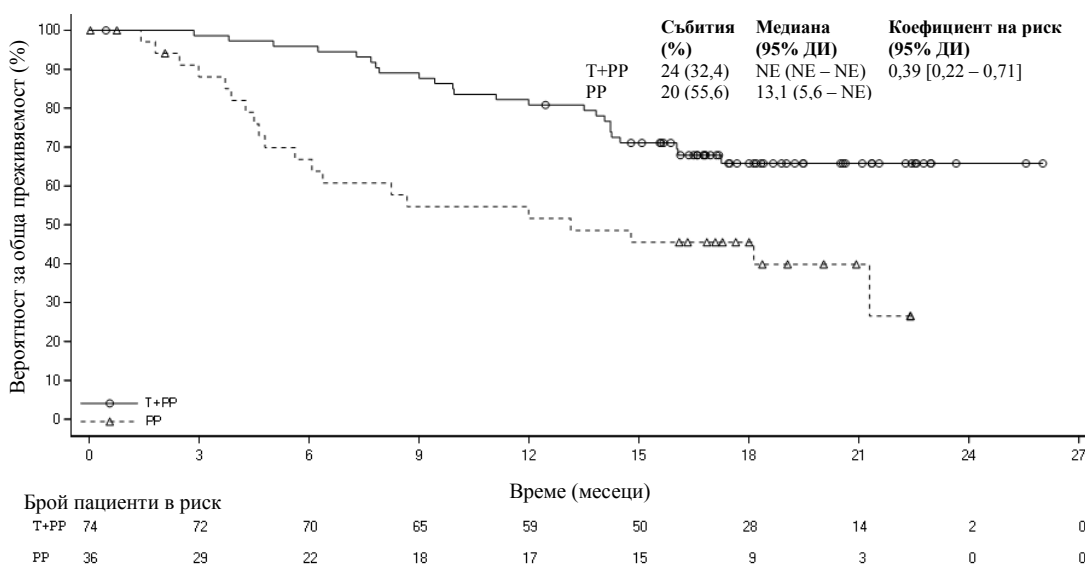
**Таблица 3 Резултатите за ефикасност в BGB-A317-304 при пациентите с експресия на PD-L1  $\geq 50\%$**

Крайна точка	Тислелизумаб + Пеметрексед + Платина (N = 74)	Пеметрексед + Платина (N = 36)
<b>PFS</b>		
Събития, n (%)	33 (44,6)	22 (61,1)
Медиана на PFS (месеци) (95% ДИ)	14,6 (11,5, NE)	4,6 (3,5, 9,7)
Стратифициран коефициент на риск <sup>a</sup> (95% ДИ)	0,31 (0,18, 0,55)	
<b>OS</b>		
Смърт, n (%)	24 (32,4)	20 (55,6)
Медиана на OS (месеци) (95% ДИ)	NE (NE, NE)	13,1 (5,6, NE)
Стратифициран коефициент на риск <sup>a</sup> (95% ДИ)	0,39 (0,22, 0,71)	
<b>Най-добър общ отговор, n (%)<sup>b</sup></b>		
<b>ORR<sup>b</sup>, n (%)</b>	52 (70,3)	11 (30,6)
95% ДИ <sup>b</sup>	(58,5, 80,3)	(16,3, 48,1)
CR, n(%)	7 (9,5)	0 (0,0)
PR, n(%)	45 (60,8)	11 (30,6)
<b>DoR<sup>b</sup></b>		
Медиана на DoR (месеци) (95% ДИ)	NE (13,2, NE)	8,54 (3,3, NE)
PFS = преживяемост без прогресия; ДИ = доверителен интервал; OS = обща преживяемост; ORR = честота на обективен отговор; CR = пълен отговор; PR = частичен отговор; DoR = продължителност на отговора; NE = не може да се оцени.		
Медианите са изчислени по метода на Kaplan-Meier с 95% ДИ, изчислен с помощта на метода Brookmeyer и Crowley.		
<sup>a</sup> Коефициентът на риск е изчислен въз основа на стратифициран модел на Cox, с групата на пеметрексед+платина като референтна група, и стратифициран по стадий на заболяването (III спрямо IV).		
<sup>b</sup> PFS се основава на IRC оценката, а ORR/DoR – на потвърдения отговор от IRC.		
<sup>в</sup> 95% ДИ е изчислен по метода на Clopper-Pearson.		

**Фигура 1 Карпан-Meier графика на PFS в BGB-A317-304 при пациенти с PD-L1 ≥50%**



**Фигура 2 Карпан-Meier графика на OS в BGB-A317-304 при пациенти с PD-L1 ≥50%**



**Първа линия на лечение на сквамозен НДРБД: BGB-A317-307**

BGB-A317-307 е рандомизирано, открито, многоцентрово проучване фаза III за сравнение на ефикасността и безопасността на тислелизумаб в комбинация с паклитаксел плюс карбоплатин или пав-паклитаксел плюс карбоплатин спрямо с тази при лечение само с паклитаксел плюс карбоплатин като лечение от първа линия при пациенти с локално авансирал сквамозен НДРБД, при които не е прилагана химиотерапия, и които не са кандидати за хирургична резекция или химиотерапия, на основата на платина, или са с метастазирал сквамозен НДРБД.

От проучването са изключени пациенти с активни мозъчни или лептоменингеални метастази, известни EGFR мутации или ALK транслокации, чувствителни към наличната таргетна инхибиторна терапия, активно автоимунно заболяване или всяко състояние, изискващо системно лечение или с кортикостероиди (>10 mg дневно преднизон или еквивалент), или с други имunosупресори.

Общо 360 пациенти са рандомизирани (1:1:1) да получават тислелизумаб 200 mg в комбинация с паклитаксел 175 mg/m<sup>2</sup> и карбоплатин AUC 5 mg/ml/min (T+PC рамо, n = 120), или тислелизумаб 200 mg в комбинация с nab-паклитаксел 100 mg/m<sup>2</sup> и карбоплатин AUC 5 mg/ml/min (T+nPC рамо, n = 119), или паклитаксел 175 mg/m<sup>2</sup> и карбоплатин AUC 5 mg/ml/min (PC рамо, n = 121).

Лечението се прилага на цикли от 3 седмици, докато пациентът завърши приложението на 4 до 6 цикъла химиотерапия или тислелизумаб в комбинация с химиотерапия по преценка на изследователя. Пациентите в рамото на T+nPC и T+PC получават тислелизумаб до прогресия на заболяването или до неприемлива токсичност. Пациентите в PC рамото, с прогресия на заболяването, получават възможност да преминат към монотерапия с тислелизумаб на цикли от 3 седмици.

Рандомизирането е стратифицирано по експресия на PD-L1 в туморните клетки (TC) (<1% спрямо 1% до 49% спрямо ≥50%) и стадий на заболяването (IIIВ спрямо IV), съгласно класификацията на Американския съвместен комитет по рак (American Joint Committee on Cancer, AJCC), 7<sup>-мо</sup> издание на ръководство за стадиране на рак. Експресията на PD-L1 е оценена в централна лаборатория, като е използван теста Ventana PD-L1 (SP263), който идентифицира PD-L1 оцветяването на туморните клетки. Туморите са оценявани на всеки 6 седмици през първите 6 месеца, после на всеки 9 седмици до края на първата година, а след това на всеки 12 седмици до прогресия на заболяването.

Исходните характеристики на проучваната популация са: медиана на възрастта 62,0 години (диапазон: 34 до 74), 35,3% на възраст 65 и повече години; 91,7% мъже; 100% азиатци (всички включени в Китай), 23,6% с ECOG PS 0 и 76,4% с ECOG PS 1; 33,9% диагностицирани със стадий IIIВ и 66,1% със стадий IV на изходно ниво; 16,4% никога не са пушили; 38,3% с PD-L1 TC скор <1%, 25,3% с PD-L1 TC скор ≥1% и ≤49%, 34,7% с PD-L1 TC скор ≥50%.

Характеристиките възраст, пол, ECOG PS, стадий, статус по отношение на тютюнопушене, PD-L1 TC скор и предшестващо лечение на рак са били балансирани между терапевтичните групи.

Първичната крайна точка за ефикасност е преживяемост без прогресия (PFS), оценена от IRC по RECIST v1.1 при анализ на ИТТ, изследвана последователно в рамената T+PC спрямо PC и рамената T+nPC спрямо PC. Вторичните крайни точки за ефикасност включват обща преживяемост (OS), честота на обективен отговор (ORR) и продължителност на отговора (DoR) според IRC и според изследователя.

Проучването постига първичната си крайна точка при междинния анализ (дата на заключване на данните 06.12.2019 г. и медиана на продължителност на проследяване по проучването 8,4 месеца), показвайки статистическо значимо подобрение на PFS с тислелизумаб в комбинация с паклитаксел и карбоплатин (T+PC рамо) и тислелизумаб в комбинация с nab-паклитаксел и карбоплатин (T+nPC рамо) в сравнение само с паклитаксел и карбоплатин (PC рамо). Стратифицираният HR (T+PC рамо спрямо PC рамо) е 0,48 (95% ДИ: 0,34, 0,69; p <0,0001). Стратифицираният HR (T+nPC рамо спрямо PC рамо) е 0,45 (95% ДИ: 0,32, 0,64; p <0,0001). Медианата на PFS е 7,6 месеца в T+PC рамото, 7,6 месеца в T+nPC рамото и 5,4 месеца в PC рамото.

Крайният анализ (дата на заключване на данните 30.09.2020 г. и медиана на продължителност на проследяване по проучването 16,7 месеца) показва съответствие с резултатите от междинния анализ.

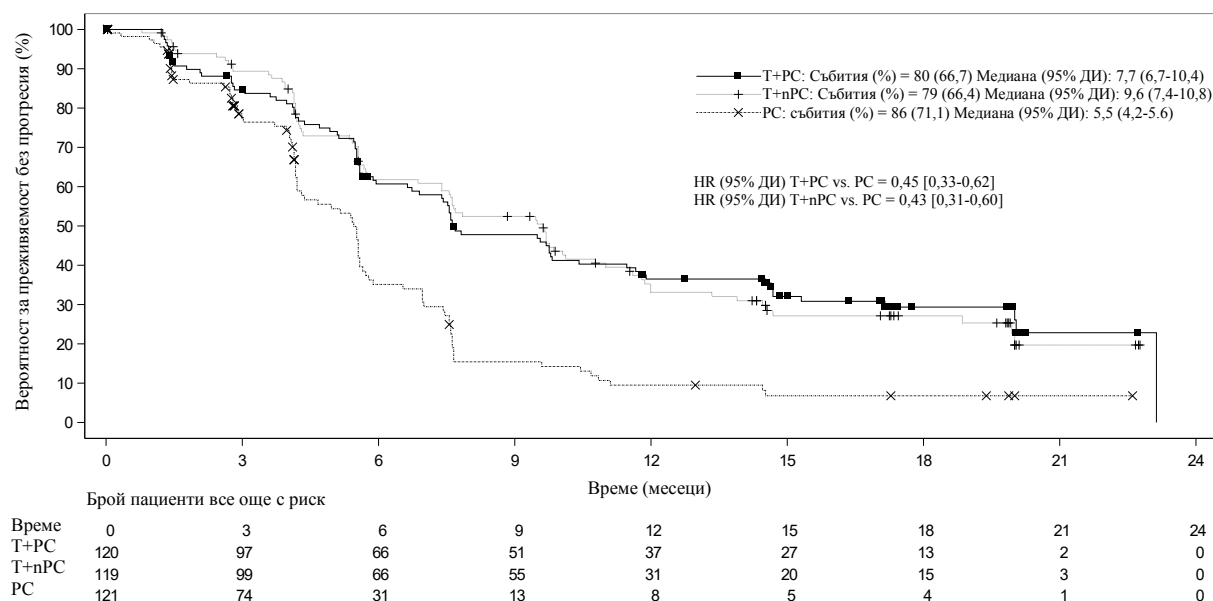
Резултатите за ефикасност от крайния анализ са показани в Таблица 4 и Фигура 3 и Фигура 4.

**Таблица 4 Резултатите за ефикасност в BGB-A317-307**

Крайна точка	Тислелизумаб + Паклитаксел + Карбоплатин (n = 120)	Тислелизумаб + пав-Паклитаксел + Карбоплатин (n = 119)	Паклитаксел + Карбоплатин (n = 121)
<b>PFS</b>			
Събития, n (%)	80 (66,7)	79 (66,4)	86 (71,1)
Медиана на PFS (месеци) (95% ДИ)	7,7 (6,7, 10,4)	9,6 (7,4, 10,8)	5,5 (4,2, 5,6)
Стратифициран коефициент на риска <sup>a</sup> (95% ДИ)	0,45 (0,33, 0,62)	0,43 (0,31, 0,60)	-
<b>OS</b>			
Смърт, n (%)	48 (40,0)	47 (39,5)	52 (43,0)
Медиана на OS (месеци) (95% ДИ)	22,8 (19,1, NE)	NE (18,6, NE)	20,2 (16,0, NE)
Стратифициран коефициент на риска (95% ДИ)	0,68 (0,45, 1,01)	0,75 (0,50, 1,12)	-
<b>ORR<sup>b</sup></b>			
ORR, n (%)	74 (61,7)	74 (62,2)	45 (37,2)
95% ДИ	(52,4, 70,4)	(52,8, 70,9)	(28,6, 46,4)
CR, n (%)	7 (5,8)	6 (5,0)	1 (0,8)
PR, n (%)	67 (55,8)	68 (57,1)	44 (36,4)
<b>DoR<sup>b</sup></b>			
Медиана на DoR (месеци) (95% ДИ)	13,2 (7,85, 18,79)	10,4 (8,34, 17,15)	4,8 (4,04, 5,72)
PFS = преживяемост без прогресия; ДИ = доверителен интервал; OS = обща преживяемост; ORR = честота на обективен отговор; CR = пълен отговор; PR = частичен отговор; DoR = продължителност на отговора; NE = не може да се оцени.			
<sup>a</sup> Стратифициран по стратифициращи фактори: стадий на заболяването (IIIВ спрямо IV) и PD-L1 експресия в туморни клетки ( $\geq 50\%$ TC спрямо 1% до 49% TC спрямо $<1\%$ TC).			
<sup>b</sup> PFS се базира на IRC оценката, а ORR/DoR се базира на потвърдения отговор от IRC.			

**Фигура 3 Карпан-Меер графика на PFS в BGB-A317-307 според IRC**

T+PC рамо спрямо T+nPC рамо спрямо PC рамо

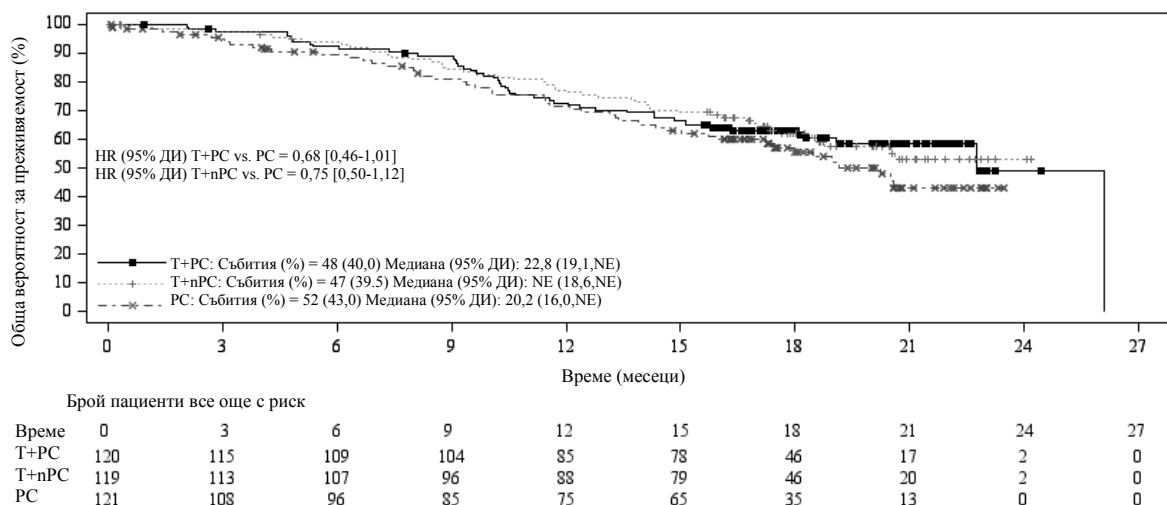


ДИ = Доверителен интервал; T+PC = тислелизумаб + паклитаксел + карбоплатин; T+nPC = тислелизумаб+пав-паклитаксел +карбоплатин; PC = паклитаксел + карбоплатин.



#### Фигура 4 Карпан-Meier графика на OS в BGV-A317-307

T+PC рамо спрямо T+nPC рамо спрямо PC рамо



ДИ = доверителен интервал; T+PC = тислелизумаб + паклитаксел + карбоплатин; T+nPC = тислелизумаб+пав-паклитаксел +карбоплатин; PC = паклитаксел + карбоплатин, NE = не може да се изчисли.

Анализът в подгрупите показва съответстващ ефект от лечението по отношение на PFS в основните демографски и прогностични подгрупи, включително PD-L1 експресия <1%, 1 до 49% и  $\geq 50\%$ , както и стадий на заболяването IIIB и IV:

- за T+PC, с PFS HR от 0,57 (95% ДИ, HR = 0,34, 0,94) за PD-L1 <1%, 0,40 (95% ДИ, HR = 0,21, 0,76) за 1 до 49% и 0,44 (95% ДИ, HR = 0,26, 0,75)) за  $\geq 50\%$
- за T+nPC, с PFS HR от 0,65 (95% ДИ, HR = 0,40, 1,06) за PD-L1 <1%, 0,40 (95% ДИ, HR = 0,22, 0,74) за 1 до 49% и 0,33 (95% ДИ, HR = 0,18, 0,59)) за  $\geq 50\%$

#### Втора линия на лечение на НДРБД: BGV-A317-303

BGV-A317-303 е рандомизирано, открито, многоцентрово проучване фаза III за изследване на ефикасността и безопасността на тислелизумаб в сравнение с доцетаксел при пациенти с локално авансирал или метастазирал НДРБД (сквамозен или несквамозен), които са имали прогресия на заболяването по време на или след предшестващо лечение на основата на платина.

От проучването са изключени пациенти с известна EGFR мутация или ALK пренареждане, предшестващо лечение с PD-(L)1 инхибитор или CTLA-4 инхибитор, активно аутоимунно заболяване или всяко състояние, изискващо системно лечение или с кортикостероиди (>10 mg дневно преднизон или еквивалент), или с други имunosупресори.

Общо 805 пациенти са рандомизирани в съотношение (2:1) да получават тислелизумаб 200 mg интравенозно на всеки 3 седмици (n = 535) или доцетаксел 75 mg/m<sup>2</sup> интравенозно на всеки 3 седмици (n = 270). Рандомизирането е стратифицирано по хистология (сквамозен спрямо несквамозен), линия на лечение (втора спрямо трета линия) и експресия на PD-L1 в туморните клетки (TC) ( $\geq 25\%$  спрямо <25%). Приложението на доцетаксел и тислелизумаб продължава до прогресия на заболяването, оценена от изследователя по RECIST v1.1, или до неприемлива токсичност. PD-L1 експресията е оценена в централна лаборатория, като е използван теста Ventana PD-L1 (SP263), който идентифицира PD-L1 оцветяването на туморните клетки. Туморите са оценявани на всеки 9 седмици в продължение на 52 седмици след рандомизирането и продължават на всеки 12 седмици след това. Преживяемостта е проследявана на всеки 3 месеца след прекратяване на лечението по проучването.

Изходните характеристики на проучваната популация са: медиана на възрастта 61 години (диапазон: 28 до 88), 32,4% на възраст 65 и повече години, 3,2% на възраст 75 и повече години; 77,3% мъже; 17,0% от европейската раса и 79,9% азиатци; 20,6% с ECOG PS 0 и 79,4% с ECOG PS 1; 85,5% с метастазирало заболяване; 30,3% никога не са пушили; 46,0% със сквамозна и 54,0% с несквамозна хистология; 65,8% с див тип и 34% с неизвестен EGFR статус; 46,1% с див тип и 53,9% с неизвестен ALK статус; 7,1% с мозъчни метастази, които са лекувани преди това.

57,0% от пациентите са с PD-L1 TC скор <25% и 42,5% са с PD-L1 TC скор  $\geq$ 25%. Всички пациенти са получавали предшестваща дублетна химиотерапия на основата на платина: 84,7% от пациентите са получили поне едно предшестващо лечение, 15,3% са получили две предшестващи лечения.

Двойните първични крайни точки за ефикасност са OS при групите за анализ ITT и PD-L1 TC скор  $\geq$ 25%. Допълнителните крайни точки за ефикасност включват оценени от изследователя PFS, ORR и DoR.

BGB-A317-303 постига и двете двойни първични крайни точки, OS, при групите за анализ ITT и PD-L1 скор  $\geq$ 25%. В предварително определения междинен анализ (дата на заключване на данните 10.08.2020 г. и медиана на продължителност на проследяване 11,7 месеца) е наблюдавано статистически значимо подобрение на OS при ITT популацията. Резултатите са в полза на рамото на тислелизумаб (HR = 0,64; 95% ДИ: 0,53, 0,78;  $p < 0,0001$ ). Медианата на OS е 17,2 месеца за рамото на тислелизумаб и 11,9 месеца за рамото на доцетаксел. При крайния анализ (дата на заключване на данните 15 юли 2021 г. и медиана на продължителност на проследяване 14,2 месеца) е наблюдавано статистически значимо подобрение на OS при групата за анализ PD-L1  $\geq$ 25% в полза на рамото на тислелизумаб (стратифициран HR = 0,53; 95% ДИ: 0,41, 0,70;  $p < 0,0001$ ) с медиана на OS 19,3 месеца за рамото на тислелизумаб и 11,5 месеца за рамото на доцетаксел.

Крайният анализ (дата на заключване на данните 15.07.2021 г. и медиана на продължителност на проследяване 14,2 месеца) показва съответстващи резултати за ефикасност в ITT популацията в сравнение с междинния анализ.

Таблица 5 и Фигура 5 обобщават резултатите за ефикасност в BGB-A317-303 (ITT анализирана група) в крайния анализ.

**Таблица 5 Резултати за ефикасност в BGB-A317-303**

Крайна точка	Тислелизумаб (n = 535)	Доцетаксел (n = 270)
<b>OS</b>		
Смърт, n (%)	365 (68,2)	206 (76,3)
Медиана на OS (месеци) (95% ДИ)	16,9 (15,24, 19,09)	11,9 (9,63, 13,54)
Коефициент на риск (95% ДИ) <sup>a, б</sup>	0,66 (0,56, 0,79)	
<b>PFS</b>		
Събития, n (%)	451 (84,3)	208 (77,0)
Медиана на PFS (месеци) (95% ДИ)	4,2 (3,88, 5,52)	2,6 (2,17, 3,78)
Коефициент на риск <sup>a</sup> (95% ДИ)	0,63 (0,53, 0,75)	
<b>ORR (%) (95% ДИ)<sup>б</sup></b>	20,9 (17,56, 24,63)	3,7 (1,79, 6,71)
Най-добър общ отговор <sup>б</sup>		
CR (%)	1,7	0,4
PR (%)	19,3	3,3
<b>DoR<sup>б</sup></b>		
Медиана на DoR (месеци) (95% ДИ)	14,7 (10,55, 21,78)	6,2 (4,11, 8,31)

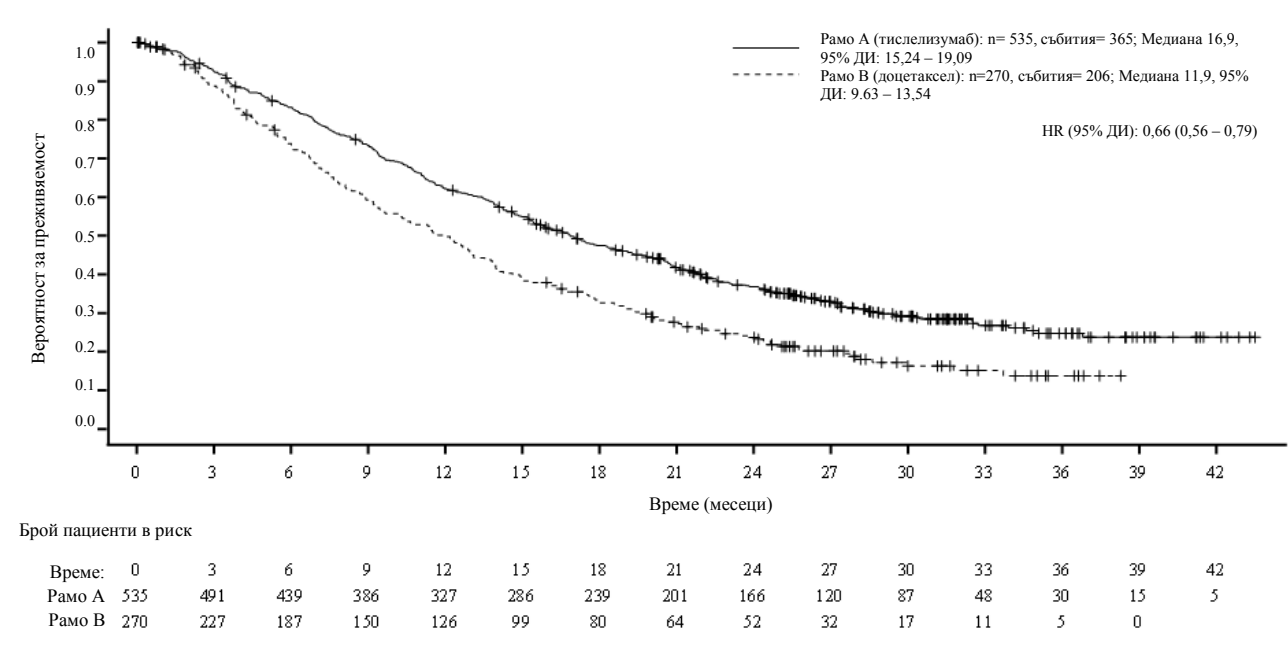
OS = обща преживяемост; ДИ = доверителен интервал; PFS = преживяемост без прогресия; ORR = честота на обективен отговор; CR = пълен отговор; PR = частичен отговор; DoR = продължителност на отговора.  
 Медианите са изчислени по метода на Kaplan-Meier с 95% ДИ, изчислен с помощта на метода Brookmeyer и Crowley.

<sup>a</sup> Коефициентът на риск е изчислен въз основа на стратифициран модел на Cox, като групата на доцетаксел е референтна група.

<sup>б</sup> Стратифициран по стратифициращи фактори: хистология (сквамозен спрямо несквамозен), линия на лечение (втора спрямо трета), и PD-L1 експресия в туморните клетки ( $\geq 25\%$  PD-L1 скор спрямо  $< 25\%$  PD-L1 скор).

<sup>в</sup> Потвърден от изследователя.

**Фигура 5 Kaplan-Meier графика на OS в BGB-A317-303 (група за анализ ITT)**



Предварително определеният анализ на подгрупите показва съответстващ ефект от лечението по отношение на OS в полза на тислелизумаб в основните демографски и прогностични групи.

Таблица 6 обобщава резултатите за ефикасност за OS по туморна експресия на PD-L1 ( $< 25\%$  TC,  $\geq 25\%$  TC) при предварително определения анализ на подгрупите.

**Таблица 6 Резултати за ефикасност за OS по туморна експресия на PD-L1 (<25% TC, ≥25% TC) в BGB-A317-303**

	<b>Рамо на тислелизумаб</b>	<b>Рамо на доцетаксел</b>
	<b>n = 535</b>	<b>n = 270</b>
<b>Експресия на PD-L1 в туморни клетки &lt;25%, n</b>	307	152
Събития, n (%)	223 (72,6)	117 (77,0)
Медиана на OS (месеци) (95% ДИ)	15,2 (13,4, 17,6)	12,3 (9,3, 14,3)
Коефициент на риск <sup>a</sup> (95% ДИ)	0,79 (0,64, 0,99)	
<b>Експресия на PD-L1 в туморни клетки ≥25%, n</b>	227	115
Събития, n (%)	141 (62,1)	86 (74,8)
Медиана на OS (месеци) (95% ДИ)	19,3 (16,5, 22,6)	11,5 (8,2, 13,5)
Коефициент на риск <sup>a</sup> (95% ДИ)	0,54 (0,41, 0,71)	
<sup>a</sup> Коефициентът на риск и неговият 95% ДИ са изчислени по нестратифицирания модел на Cox.		

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с тислелизумаб във всички подгрупи на педиатричната популация при лечение на злокачествени неоплазми (освен на централната нервна система, хематопоеичната и лимфната тъкан) (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

### **5.2 Фармакокинетични свойства**

Фармакокинетиката (ФК) на тислелизумаб е оценена за Tizveni както като монотерапия, така и в комбинация с химиотерапия.

РК на тислелизумаб е характеризирана чрез популационен ФК анализ, с данни за концентрацията от 2 596 пациенти с авансирани злокачествени заболявания, които са получавали тислелизумаб в дози от 0,5 до 10 mg/kg на всеки 2 седмици, 2,0 и 5,0 mg/kg на всеки 3 седмици и 200 mg на всеки 3 седмици.

Времето за постигане на 90% стационарно състояние е приблизително 84 дни (12 седмици) след дози от 200 mg веднъж на всеки 3 седмици, като процентът на кумулиране в стационарно състояние е приблизително 2 пъти РК експозицията на тислелизумаб.

### Абсорбция

Тислелизумаб се прилага интравенозно и поради това има незабавна и пълна бионаличност.

### Разпределение

Популационен фармакокинетичен анализ показва, че обемът на разпределение в стационарно състояние е 6,42 l, което е типично за моноклоналните антитела с ограничено разпределение.

### Биотрансформация

Очаква се тислелизумаб да се разгради до малки пептиди и аминокиселини по катаболитен път.

### Елиминиране

Въз основа на популационен РК анализ клирънсът на тислелизумаб е 0,153 l/ден с интериндивидуална вариабилност 26,3% и геометричен среден терминален полуживот приблизително 23,8 дни с коефициент на вариация (CV) 31%.

### Линейност/нелинейност

При схеми на прилагане от 0,5 mg/kg до 10 mg/kg веднъж на всеки 2 или 3 седмици (включително 200 mg веднъж на всеки 3 седмици), наблюдаваната РК на тислелизумаб е линейна и експозицията е пропорционална на дозата.

### Специални популации

Влиянието на различни ковариати върху РК на тислелизумаб са оценени в популационни РК анализи. Следните фактори нямат клинично значим ефект върху експозицията на тислелизумаб: възраст (диапазон от 18 до 90 години), телесно тегло (диапазон от 32 до 130 kg), пол, раса (европейска, азиатска и други), лека до умерена степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс  $[CL_{Cr}] \geq 30$  ml/min), лека до умерена степен на чернодробно увреждане (общ билирубин  $\leq 3$  пъти ГГН и каквато и да е стойност на AST) и туморен товар.

### Бъбречно увреждане

Не са провеждани специални проучвания на тислелизумаб при пациенти с бъбречно увреждане. При популационните РК анализи на тислелизумаб няма клинично значими разлики в клирънса на тислелизумаб при пациенти с лека степен на бъбречно увреждане ( $CL_{Cr}$  60 до 89 ml/min,  $n = 1\ 046$ ), умерена степен на бъбречно увреждане ( $CL_{Cr}$  30 до 59 ml/min,  $n = 320$ ) и при пациенти с нормална бъбречна функция ( $CL_{Cr} \geq 90$  ml/min,  $n = 1\ 223$ ). Леката и умерена степен на бъбречно увреждане нямат ефект върху експозицията на тислелизумаб (вж. точка 4.2). Въз основа на ограничения брой пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане ( $n = 5$ ) ефектът на тежката степен на бъбречно увреждане върху фармакокинетиката на тислелизумаб не е категорично установен.

### Чернодробно увреждане

Не са провеждани специални проучвания на тислелизумаб при пациенти с чернодробно увреждане. При популационните РК анализи на тислелизумаб няма клинично значими разлики в клирънса на тислелизумаб при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (билирубин  $\leq$  ГГН и AST  $>$  ГГН или билирубин  $>1,0$  и  $1,5$  x ГГН и каквато и да е стойност на AST,  $n = 396$ ) или умерена степен на чернодробно увреждане (билирубин  $>1,5$  до  $3$  x билирубин и каквато и да е стойност на AST;  $n = 12$ ) в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция (билирубин  $\leq$  ГГН и AST = ГГН,  $n = 2\ 182$ ) (вж. точка 4.2). Въз основа на ограничения брой пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (билирубин  $>3$  x ГГН и каквато и да е стойност на AST,  $n = 2$ ) ефектът на тежката степен на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на тислелизумаб не е известен.

## **5.3 Предклинични данни за безопасност**

В токсикологични проучвания при многократно прилагане при дългопашати макаци с интравенозно приложение на дози от 3, 10, 30 или 60 mg/kg на всеки 2 седмици в продължение на 13 седмици (7 приложения на дозата), не са наблюдавани явна токсичност, свързана с лечението, или хистопатологични промени при дози до 30 mg/kg на всеки 2 седмици, съответстващи на 4,3 до 6,6 пъти експозицията при хора при клиничната доза от 200 mg.

Не са провеждани проучвания за развитието, репродуктивната токсичност или фертилитета при животни с тислелизумаб.

Не са провеждани проучвания за оценка на потенциала на тислелизумаб за канцерогенност или генотоксичност.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев цитрат дихидрат  
Лимонена киселина монохидрат  
L-хистидинов хидрохлорид монохидрат  
L-хистидин  
Трехалоза дихидрат  
Полисорбат 20  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

#### Неотворен флакон

3 години

#### След отваряне

След отваряне този лекарствен продукт трябва да се разреди и приложи чрез инфузия незабавно (вж. точка 6.6 за указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение).

#### След приготвяне на инфузионния разтвор

Tizveni не съдържа консерванти. Химична и физична стабилност в периода на използване е доказана за 24 часа от 2°C до 8°C. Тези 24 часа включват съхранението на разредения разтвор в хладилник (2°C до 8°C) за не повече от 20 часа, времето за достигане до стайна температура (25°C или по-ниска) и времето за завършване на инфузията в рамките на 4 часа.

От микробиологична гледна точка, освен ако използваният метод за разреждане изключва риска от микробиологично замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно.

Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя. Разреденият разтвор не трябва да се замразява.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

10 ml Tizveni концентрат се доставят в прозрачен флакон от стъкло тип 1, със сива запушалка от хлоробутилова гума с FluroTec покритие и обкатка с отчупващо се капаче.

Tizveni е наличен в единични опаковки, съдържащи 1 флакон, и групови опаковки, съдържащи 2 (2 опаковки по 1) флакона.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Разреденият инфузионен разтвор трябва да се приготви от медицински специалист при използване на асептична техника.

### Приготвяне на инфузионния разтвор

- Два флакона Tizveni са необходими за всяка доза.
- Извадете флаконите от хладилника, като внимавате да не ги разклащате.
- Проверете визуално всеки флакон за наличие на частици или промяна в цвета преди приложение. Концентратът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълтеникав разтвор. Не използвайте флакона, ако разтворът е мътен или има видими частици, или промяна в цвета.
- Обърнете флаконите внимателно без да ги разклащате. Изтеглете разтвора от двата флакона (общо 200 mg в 20 ml) в спринцовката и го прехвърлете в сак за интравенозна инфузия, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор, за да пригответе разреден разтвор с крайна концентрация, варираща от 2 до 5 mg/ml. Смесете разредения разтвор с внимателно обръщане, за да избегнете образуване на пяна или излишно разклащане на разтвора.

### Приложение

- Приложете разредения разтвор Tizveni чрез инфузия посредством система за интравенозно приложение със стерилен, апирогенен, вграден или добавен филтър с ниско свързване на протеини, 0,2 микрона или 0,22 микрона, с площ на повърхността приблизително 10 cm<sup>2</sup>.
- Първата инфузия трябва да се приложи в продължение на 60 минути. Ако се понесе добре, следващите инфузии може да се прилагат в продължение на 30 минути.
- Други лекарствени продукти не трябва да се прилагат през същата инфузионна система.
- Tizveni не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или единична болус инжекция.
- След приключване на инфузията, интравенозната система трябва да се промие.
- Изхвърлете всяка неизползвана част от разтвора, останала във флакона.
- Tizveni флаконите са само за еднократно приложение.

### Изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Beigene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Ирландия  
Тел. +353 1 566 7660  
Имейл: bg.ireland@beigene.com

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1797/001-002

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Boehringer Ingelheim Biopharmaceuticals (China) Ltd.  
1090 Halei Road  
Pilot Free Trade Zone  
201203 Shanghai  
Китай

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Испания

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Германия

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

• **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

• **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Преди Tizveni да бъде пуснат на пазара във всяка държава членка, ПРУ трябва да съгласува съдържанието и формата на картата на пациента, включително средствата за комуникация, начините на разпространение и всякакви други аспекти на програмата с Националния компетентен орган.

Картата на пациента има за цел да повиши осведомеността на пациентите относно признаци и симптоми, свързани с ранно разпознаване/идентифициране на потенциални имуносвързани нежелани реакции, както и кога да потърсят лекарска помощ. Освен това тя подсеща да се въведат данните за контакт с лекаря и информира другите лекари, че пациентът се лекува с Tizveni. Картата на пациента е направена така, че пациентът да може да я носи постоянно със себе си и да я показва на всеки медицински специалист, който може да му помогне.

ПРУ трябва да гарантира, че във всяка държава членка (ДЧ), в която Tizveni се пуска на пазара, всички медицински специалисти и пациенти/болногледачи, които се очаква да предписват или използват Tizveni, имат достъп до/получават пакет с карта на пациента, давана от медицински специалист.

Картата на пациента трябва да съдържа следните основни елементи:

- Описание на основните признаци или симптоми на имуносвързани нежелани реакции (пневмонит, колит, хепатит, ендокринопатии, имуномедиирани кожни нежелани реакции, нефрит и други свързани с имунната система нежелани реакции), както и информация за необходимостта да уведомят веднага техния лекуващ лекар, ако се появят симптоми.
- Необходимостта да не се предприема самолечение на симптоми, без първо да се консултират с техния медицински специалист.
- Необходимостта да носят винаги в себе си картата на пациента, както и да я показват при всяко посещение при медицински специалисти, различни от лекаря, предписал лечението (напр. медицински специалисти в спешно отделение).
- Предупредително съобщение, информиращо медицинските специалисти, които лекуват пациента във всеки един момент, включително при условия на спешност, че пациентът се лекува с Tizveni.
- Напомняне, че всички известни или подозирани нежелани лекарствени реакции (НЛР) може да се съобщават и на местните регулаторни органи. Данните за контакт с лекаря, предписал Tizveni.

Картата на пациента напомня на пациентите за основните симптоми, които трябва да се съобщават веднага на лекаря.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Tizveni 100 mg концентрат за инфузионен разтвор  
тислелизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един флакон с 10 ml съдържа 100 mg тислелизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: натриев цитрат дихидрат, лимонена киселина монохидрат, L-хистидинов хидрохлорид монохидрат, L-хистидин, трехалоза дихидрат, полисорбат 20, вода за инжекции.  
За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон  
100 mg/10 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозно приложение след разреждане.  
За еднократна употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Beigene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Ирландия  
Тел. +353 1 566 7660  
Имейл: bg.ireland@beigene.com

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1797/001

1 флакон

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (ВКЛЮЧВА BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Tizveni 100 mg концентрат за инфузионен разтвор  
тислелизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един флакон с 10 ml съдържа 100 mg тислелизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: натриев цитрат дихидрат, лимонена киселина монохидрат, L- хистидинов хидрохлорид монохидрат, L- хистидин, трехалоза дихидрат, полисорбат 20, вода за инжекции.  
За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор

Групова опаковка: 2 (2 x 1) флакона

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозно приложение след разреждане.

За еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:



**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флаконите в картонената опаковка, за да се предпазят от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Beigene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Ирландия  
Тел. +353 1 566 7660  
Имейл: bg.ireland@beigene.com

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) флакона

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**МЕЖДИННА КАРТОНЕНА КУТИЯ НА ГРУПОВА ОПАКОВКА (БЕЗ BLUE BOX)**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Tizveni 100 mg концентрат за инфузионен разтвор  
тислелизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един флакон с 10 ml съдържа 100 mg тислелизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: натриев цитрат дихидрат, лимонена киселина монохидрат, L- хистидинов хидрохлорид монохидрат, L- хистидин, трехалоза дихидрат, полисорбат 20, вода за инжекции.  
За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор

1 флакон. Част от групова опаковка. Да не се продава отделно.

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За интравенозно приложение след разреждане.  
За еднократна употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Beigene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Ирландия  
Тел. +353 1 566 7660  
Имейл: [bg.ireland@beigene.com](mailto:bg.ireland@beigene.com)

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1797/002

2 (2 x 1) флакона

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Парт. №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ ЕДИНИЧНИТЕ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ  
ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Tizveni 100 mg стерилен концентрат  
тислелизумаб

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Един флакон с 10 ml съдържа 100 mg тислелизумаб.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също: натриев цитрат дихидрат, лимонена киселина монохидрат, L- хистидинов хидрохлорид монохидрат, L- хистидин, трехалоза дихидрат, полисорбат 20, вода за инжекции.  
За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Концентрат за инфузионен разтвор

100 mg/10 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

i.v. след разреждане  
За еднократна употреба.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Beigene Ireland Limited

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/24/1797/001

EU/1/24/1797/002

1 флакон

2 (2 x 1) флакона

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД****18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

### Tizveni 100 mg концентрат за инфузионен разтвор тислелизумаб (tislelizumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да получите това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Важно е да носите картата на пациента с Вас по време на лечението.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Tizveni и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Tizveni
3. Как да Ви бъде прилаган Tizveni
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Tizveni
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Tizveni и за какво се използва

Tizveni е лекарство за лечение на рак, което съдържа активното вещество тислелизумаб. Това е моноклонално антитяло – вид протеин, който е предназначен да разпознае и да се прикрепя към вещество „мишена“ в организма, наречено рецептор на програмирана клетъчна смърт-1 (PD-1), който се намира на повърхността на Т и В клетките (видове бели кръвни клетки, които са част от имунната система, естествената защита на организма). Когато PD-1 се активира от раковите клетки, той може да „изключи“ действието на Т клетките. Чрез блокиране на PD-1, Tizveni пречи да се „изключат“ Т клетките, което помага на имунната Ви система да се бори с рака.

Tizveni се използва за лечение на възрастни с:

- недребноклетъчен рак на белия дроб, който се е разпространил в други части на тялото, все още не е лекуван с химиотерапия и не може да се отстрани с операция. Когато Tizveni се използва за лечение на този вид рак, той се прилага в комбинация с химиотерапия.
- недребноклетъчен рак на белия дроб, който се е разпространил в други части на тялото и е лекуван вече с химиотерапия. Когато Tizveni се използва за лечение на този вид рак, той се прилага самостоятелно.

Ако имате някакви въпроси относно действието на Tizveni или защо Ви е предписано това лекарство, попитайте Вашия лекар.

Tizveni може да се прилага в комбинация с други противоракови лекарства. Важно е да прочетете също листовката на тези други лекарства. Ако имате някакви въпроси за тези лекарства, попитайте Вашия лекар.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Tizveni

### Не трябва да Ви се дава Tizveni

- ако сте алергични към тислелизумаб или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6). Говорете с Вашия лекар, ако не сте сигурни.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да Ви бъде приложен Tizveni, ако сте имали или имате:

- автоимунно заболяване (заболяване, при което собствената защитна система на организма атакува собствените си клетки)
- възпаление на черния дроб (хепатит) или други проблеми с черния дроб
- възпаление на бъбреците (нефрит)
- пневмония или възпаление на белия дроб (пневмонит)
- възпаление на дебелото черво (колит)
- сериозен обрив
- проблеми с жлезите, секретирани хормони (включително надбъбречни, хипофизна и щитовидна жлези)
- захарен диабет тип 1
- трансплантация на солиден орган
- реакция, свързана с инфузия

Ако някое от описаното по-горе се отнася за Вас, или не сте сигурни, говорете с Вашия лекар, преди да получите Tizveni.

### Внимавайте за сериозни нежелани реакции

Tizveni може да има сериозни нежелани реакции, които понякога може да станат животозастрашаващи и да доведат до смърт. Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите някоя от тези сериозни нежелани реакции по време на лечението с Tizveni:

- възпаление на черния дроб (хепатит) или други проблеми с черния дроб
- възпаление на бъбреците (нефрит)
- възпаление на белия дроб (пневмонит)
- възпаление на дебелото черво (колит)
- тежки кожни реакции: симптомите може да включват висока температура, грипоподобни симптоми, обрив, сърбеж, мехури по кожата, язви в устата или по други влажни повърхности
- проблеми с жлезите, секретирани хормони (особено надбъбречните, хипофизната и щитовидната жлези): симптомите може да включват учестен пулс, изключителна умора, наддаване на тегло или загуба на тегло, замаяване или припадък, косопад, усещане за студ, запек, главоболие, което не преминава или необичайно главоболие
- захарен диабет тип 1
- реакция, свързана с инфузията
- възпаление на мускулите (миозит)
- възпаление на сърдечния мускул (миокардит)
- възпаление на мембраната около сърцето (перикардит)
- възпаление на ставите (артрит)
- възпалително нарушение на мускулите, причиняващо болка и скованост, особено в раменете и бедрата (ревматична полимиалгия): симптомите може да включват болка в рамената, врата, горната част на ръцете, задните части, ханша или бедрата, скованост в засегнатите части, болка или скованост на китките, лактите или коленете
- възпаление на нервите: симптомите може да включват болка, слабост и парализа в крайниците (синдром на Гилен-Баре)

- За повече информация относно симптомите на реакциите, описани по-горе, прочетете точка 4 („Възможни нежелани реакции“). Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси или притеснения.



### **Карта на пациента**

Освен това ще намерите основната информация от тази листовка в Картата на пациента, която сте получили от Вашия лекар. Важно е постоянно да носите със себе си картата на пациента и да я показвате на медицински специалист в случай на признаци и симптоми, които може да насочват към свързани с имунната система нежелани реакции (изброени по-горе под „Внимавайте за сериозни нежелани реакции“) за навременна диагноза и адекватно лечение.

### **Проследяване по време на лечението с Tizveni**

Вашият лекар ще Ви назначи редовни изследвания (чернодробни функционални изследвания, функционални изследвания на бъбреците, рентгенографски образни изследвания) преди и по време на лечението.

Вашият лекар също така ще Ви назначава редовни кръвни изследвания преди и по време на лечението с Tizveni, за да проследява нивата на кръвна захар и нивата на хормоните в организма Ви. Това се налага, понеже нивата на кръвна захар и нивата на хормоните може да се повлияят от лечението с Tizveni.

### **Деца и юноши**

Tizveni не трябва да се използва при деца и юноши на възраст под 18 години.

### **Други лекарства и Tizveni**

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва билкови лекарства и лекарства, получени без рецепта.

По-специално, трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате лекарства, които потискат имунната Ви система, включително кортикостероиди (като преднизон), тъй като тези лекарства може да повлияят върху ефекта на Tizveni. Въпреки това, след като сте започнали лечение с Tizveni, Вашият лекар може да Ви назначи кортикостероиди за намаляване на нежеланите реакции, които може да получите.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди да Ви дадат това лекарство.

Не трябва да Ви се прилага Tizveni, ако сте бременна, освен ако Вашият лекар не Ви е казал изрично да го Ви се предприше. Ефектът на Tizveni при бременни жени не известен, но е възможно активното вещество тислелизумаб да увреди все още нероденото дете.

- Ако сте жена, която може да забременее, трябва да използвате ефективна контрацепция, докато се лекувате с Tizveni и поне 4 месеца след приема на последната доза от Tizveni.
- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, кажете на Вашия лекар.

Не е известно дали Tizveni преминава в кърмата. Не може да се изключи риска за кърменото новородено. Ако кърмите, трябва да кажете на Вашия лекар. Не трябва да кърмите по време на лечение с Tizveni и поне 4 месеца след приема на последната доза от Tizveni.

### **Шофиране и работа с машини**

Tizveni повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини.

Усещане за умора или слабост са възможни нежелани реакции на Tizveni. Не шофирайте и не работете с машини след като Ви бъде приложен Tizveni, освен ако сте сигурни, че се чувствате добре.

### **Tizveni съдържа натрий**

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако сте на диета с нисък прием на натрий (нисък прием на сол), преди да Ви бъде приложен Tizveni. Това лекарство съдържа 1,6 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки ml от концентрата. Една инфузия с Tizveni съдържа 32 mg натрий на 2 флакона с 10 ml. Това количество е еквивалентно на 1,6% от препоръчителния максимален дневен прием на натрий за възрастен.

### **3. Как да Ви бъде прилаган Tizveni**

Tizveni ще Ви бъде приложен в болница или клиника под наблюдението на лекар с опит в лечението.

- Обичайната дневна доза на Tizveni е 200 mg, която се прилага като интравенозна инфузия (капково във вената) на всеки 3 седмици. Първата доза на Tizveni ще Ви се приложи като инфузия в продължение на 60 минути. Ако понесете добре първата доза, следващата инфузия, може да се приложи за период от 30 минути.
- Когато Tizveni се дава в комбинация с химиотерапия, първо ще Ви бъде прилаган Tizveni, а след това – химиотерапията.
- Моля, вижте листовката на други противоракови лекарства, за да сте наясно с употребата на тези лекарства. Ако имате въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Вашият лекар ще реши колко приложения са Ви необходими.

### **Ако сте пропуснали доза Tizveni**

- Свържете се веднага с Вашия лекар, за да назначите ново посещение.
- Особено важно е да не пропускате прилагане на доза от това лекарство.

### **Ако сте спрели лечението с Tizveni**

Спиране на Вашето лечение може да спре действието на лекарството. Не спирайте лечението с Tizveni, освен ако не сте го обсъдили с Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с Вашето лечение или с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

### **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Някои от нежеланите реакции на Tizveni може да са сериозни (вижте списъка под „Внимавайте за сериозни нежелани реакции“ в точка 2 на тази листовка). Ако получите някой от тези сериозни нежелани реакции, **незабавно кажете на Вашия лекар**.

### **Съобщени са следните нежелани реакции, когато Tizveni се прилага самостоятелно**

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на всеки 10 души)

- Хипотиреоидизъм (слабо активна щитовидна жлеза, което може да причини умора, наддаване на тегло, промени в кожата и косата )
- Кашлица
- Обрив
- Сърбеж (пруритус)
- Умора (изтощение)
- Понижен апетит
- Слабост (спонтанно кървене или посиняване и чести инфекции, висока температура, втрисане и възпалено гърло (анемия)
- Високо ниво на билирубин в кръвта – разпаден продукт на червените кръвни клетки, което може да причини пожълтяване на кожата и очите, показващо, че има проблеми с черния дроб

- Повишени нива на чернодробния ензим аспартат аминотрансфераза в кръвта
- Повишени нива на чернодробния ензим аланин аминотрансфераза в кръвта

#### **Чести** (може да засегнат до 1 на всеки 10 души)

- Пневмония
- Диария
- Гадене
- Спонтанно кървене или посиняване (тромбоцитопения)
- Чести инфекции, висока температура, втрисане, възпалено гърло или язви в устата поради инфекции (неутропения или лимфопения)
- Гадене, повръщане, загуба на апетит, болка вдясно на стомаха, пожълтяване на кожата или бялото на очите, сънливост, тъмна урина, по-лесно от обикновено кървене или посиняване – възможни симптоми на чернодробни проблеми (хепатит)
- Болка в ставите (артралгия)
- Мускулна болка (миалгия)
- Задъхване, кашлица или болка в гърдите – възможни симптоми за белодробни проблеми (пневмонит)
- Умора, оток в основата на шията, болка отпред на гърлото – възможни симптоми за проблеми с щитовидната жлеза (тиреоидит)
- Повишено ниво на кръвната захар, жажда, сухота в устата, нужда от по-често уриниране, умора, повишен апетит със загуба на тегло, обърканост, гадене, повръщане, плодов дъх, затруднено дишане и суха или лющеща се кожа – вероятни симптоми на хипергликемия
- Умора, обърканост, мускулни спазми, конвулсии (хипонатриемия)
- Мускулна слабост, мускулни спазми, абнормен сърдечен ритъм (хипокалиемия)
- Хипертиреоидизъм (свърхактивна щитовидна жлеза, което може да доведе до хиперактивност, изпотяване, загуба на тегло и жажда)
- Затруднено дишане (диспнея)
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Повишени нива на чернодробния ензим алкална фосфатаза в кръвта
- Високо ниво на ензима креатин киназа в кръвта
- Високо ниво на креатинин в кръвта

#### **Нечести** (може да засегнат до 1 на всеки 100 души)

- Промени в количеството и цвета на урината, болка при уриниране, болка в областта на бъбреците – вероятни симптоми за бъбречни проблеми (нефрит)
- Диария или повече изхождания от нормалното, катранени, лепкави изпражнения, кръв или слуз в изпражненията, силна болка или чувствителност на стомаха – вероятни симптоми за проблеми с червата (колит)
- Силна болка в горната част на стомаха, гадене, повръщане, висока температура, чувствителен корем – възможни симптоми на проблеми с панкреаса (панкреатит)
- Висока кръвна захар, усещане за по-силен глад или жажда от обикновено, уриниране, което е по-често от обикновено – вероятни симптоми за захарен диабет
- Мускулна болка, скованост, слабост, болка в гърдите или силна умора – възможни симптоми на мускулни проблеми (миозит)
- Болка в гърдите, учестен или необичаен пулс, задух в покой или по време на активност, задръжка на течности с оток на краката, глезените и стъпалата, умора – възможни симптоми на проблеми със сърдечния мускул (миокардит)
- Болка в ставите, скованост, оток или зачервяване, ограничен диапазон на движенията в ставите – възможни симптоми на проблеми със ставите (артрит)
- Зачервени очи, болка и подуване на очите – възможни симптоми за проблеми с увеята – слоят под бялото на очите (увеит)
- Надбъбречна недостатъчност (нарушение, при което надбъбречните жлези не произвеждат определени хормони в достатъчни количества)
- Възпаление на нервите: симптомите може да включват болка, слабост и парализа на крайниците (синдром на Гилен-Баре)

- Втрисане или треперене, сърбеж или обрив, зачервяване, задух или хрипове, замаяност или треска, които може да се получат по време на инфузията или до 24 часа след нея – възможни симптоми за реакция, свързана с инфузията
- Ниски нива на лимфоцити в кръвта
- Високи нива на хемоглобин, калий и натрий в кръвта
- Ниски нива на албумин в кръвта

**Редки** (може да засегнат до 1 на всеки 1 000 души)

- Болка в гърдите, висока температура, кашлица, сърцебиене – възможни симптоми за проблеми, засягащи обвивката на сърцето (перикардит)
- Чести главоболия, промени в зрението (намалено зрение или двойно виждане), умора и/или слабост, обърканост, понижено кръвно налягане, замаяност – възможни симптоми за проблеми с хипофизната жлеза (хипофизит)
- Сърбяща или лющеща се кожа, рани по кожата- възможни симптоми на тежки кожни реакции

**Съобщени са следните нежелани реакции, когато Tizveni се прилага заедно с други противоракови лекарства**

Имайте предвид, че е важно да прочетете също листовката на другите противоракови лекарства, които получавате, защото те може също да причинят нежелани реакции.

**Много чести** (може да засегнат повече от 1 на всеки 10 души)

- Задух, кашлица или болка в гърдите – възможни симптоми на проблеми с белия дроб (пневмонит)
- Повишени нива на захар в кръвта, жажда, сухота в устата, необходимост от по-често уриниране, умора, повишен апетит със загуба на тегло, обърканост, гадене, повръщане, дъх с аромат на плодове, затруднено дишане и суха или зачервена кожа – възможни симптоми на хипергликемия
- Слабо активна щитовидна жлеза, което може да причини умора, наддаване на тегло, промени в кожата и косата (хипотиреоидизъм)
- Свърхактивна щитовидна жлеза, което може да причини хиперактивност, потене, загуба на тегло и жажда (хипертиреоидизъм)
- Кашлица
- Затруднено дишане (диспнея)
- Диария
- Обрив
- Болка в ставите (артралгия)
- Умора
- Повишени нива на чернодробния ензим аспартат аминотрансфераза в кръвта
- Повишени нива на чернодробния ензим аланин аминотрансфераза в кръвта
- Повишени нива на чернодробния ензим билирубин в кръвта –продукт от разрушаването на червените кръвни клетки
- Повишени нива на чернодробния ензим алкална фосфатаза в кръвта
- Ниски нива на хемоглобин
- Ниски нива на следните кръвни клетки: левкоцити, неутрофили, тромбоцити
- Високи нива на следните ензими: аланин аминотрансфераза, алкална фосфатаза, аспартат аминотрансфераза
- Високи нива на билирубин
- Високи нива на креатин киназа и креатинин
- Високи нива на калий
- Високи нива на натрий

**Чести** (може да засегнат до 1 на всеки 10 души)

- Гадене, повръщане, загуба на апетит, болка в дясната страна на стомаха, пожълтяване на кожата или бялото на очите, сънливост, тъмна на цвят урина, кръвене или по-лесна поява на синини от нормалното – възможни симптоми на проблеми с черния дроб (хепатит)

- Диария или по-чести от нормалното изхождания, черни, катранени, лепкави изпражнения, кръв или слуз в изпражненията, силна болка или чувствителност в стомаха – възможни симптоми на проблеми с червата (колит)
- Високи нива на захар в кръвта, усещане за по-силен глад или жажда от нормалното, по-често уриниране от нормалното – възможни симптоми на захарен диабет
- Втрисане или треперене, сърбеж или обрив, зачервяване, задух или хрипове, замаяност или висока температура, които може да се появят по време на инфузията или до 24 часа след инфузията – възможни симптоми на реакция, свързана с инфузията
- Болка в гърдите, учестен или необичаен пулс, задух в покой или по време на активност, задръжка на течности с оток на краката, глезените и стъпалата, умора – възможни симптоми на проблеми със сърдечния мускул (миокардит)
- Болка в ставите, скованост, оток или зачервяване, намалена степен на движение в ставите – възможни симптоми на проблеми със ставите (артрит)
- Афти или язви в устата с възпаление на венците (стоматит)
- Сърбеж (пруритус)
- Мускулна болка (миалгия)
- Високи нива на хемоглобин
- Високи нива на натрий

#### **Нечести** (може да засегнат до 1 на всеки 100 души)

- Промени в количеството или цвета на урината, болка при уриниране, болка в областта на бъбреците – възможни симптоми на проблеми с бъбреците (нефрит)
- Умора, подуване на долната част на шията, болка в предната част на гърлото – възможни симптоми на проблеми с щитовидната жлеза (тиреоидит)
- Силна болка в горната част на стомаха, гадене, повръщане, висока температура, чувствителен корем – възможни симптоми на проблеми с панкреаса (панкреатит)
- Мускулна болка, скованост, слабост, болка в гръдния кош или силна умора – възможни симптоми на мускулни проблеми (миозит)
- Сериозни проблеми, засягащи нервите, които може да причинят затруднено дишане, усещане за изтръпване, мравучкане или бодеж в пръстите на ръцете, пръстите на краката, глезените или китката, слабост в краката, която се разпространява към горната част на тялото, нестабилна походка или невъзможност за ходене или изкачване на стълби, затруднени движения на лицето, включително говорене, дъвчене или преглъщане, двойно виждане или невъзможност за движение на очите, затруднен контрол на пикочния мехур или изпраждането на червата, ускорен пулс и парализа – възможни симптоми на синдром на Гилен-Баре

Трябва да кажете незабавно на Вашия лекар, ако получите някоя от сериозните нежелани реакции, изброени по-горе.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Tizveni**

Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра са отговорни за съхранението на това лекарство и правилното изхвърляне на всеки използван продукт. Следващата информация е предназначена за медицински специалисти.

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на флакона след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Tizveni не съдържа консерванти. Химичната и физичната стабилност в периода на използване е доказана за 24 часа от 2°C до 8°C. Тези 24 часа включват съхранението на разредения разтвор в хладилник (2°C до 8°C) за не повече от 20 часа, времето за достигане до стайна температура (25°C или по-ниска) и времето за завършване на инфузията в рамките на 4 часа.

От микробиологична гледна точка, освен ако използваният метод за разреждане изключва риска от микробиологично замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно.

Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение в периода на използване са отговорност на потребителя. Разреденият разтвор не трябва да се замразява.

Не съхранявайте неизползаното количество инфузионен разтвор за повторна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Tizveni**

- Активно вещество: тислелизумаб. Всеки ml концентрат за инфузионен разтвор съдържа 10 mg тислелизумаб.
- Всеки флакон съдържа 100 mg тислелизумаб в 10 ml концентрат.

Други съставки: натриев цитрат дихидрат (вижте точка 2 “Tizveni съдържа натрий”), лимонена киселина монохидрат, L- хистидинов хидрохлорид монохидрат, L- хистидин, трехалоза дихидрат, полисорбат 20 и вода за инжекции.

### **Как изглежда Tizveni и какво съдържа опаковката**

Tizveni концентрат за инфузионен разтвор (стерилен концентрат) е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълт разтвор.

Tizveni е наличен в опаковки, съдържащи 1 флакон и групови опаковки, съдържащи 2 (2 опаковки с 1) флакона.

### **Притежател на разрешението за употреба**

Beigene Ireland Limited  
10 Earlsfort Terrace  
Dublin 2  
D02 T380  
Ирландия  
Тел. +353 1 566 7660  
Имейл: [bg.ireland@beigene.com](mailto:bg.ireland@beigene.com)

### **Производител**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Испания

Novartis Pharma GmbH  
Roonstrasse 25  
90429 Nuremberg  
Германия

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:**

Tizveni флаконите са само за еднократна употреба. Всеки флакон съдържа 100 mg тислелизумаб.

Разреденият инфузионен разтвор трябва да се приготви от медицински специалист при използване на асептична техника.

### **Приготвяне на инфузионния разтвор**

- Два флакона от Tizveni са необходими за всяка доза.
- Извадете флаконите от хладилника, като внимавате да не ги разклащате.
- Проверете визуално всеки флакон за наличие на частици или промяна в цвета преди приложение. Концентратът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълтеникав разтвор. Не използвайте флакона, ако разтворът е мътен или има видими частици или промяна в цвета.
- Обърнете флаконите внимателно без да ги разклащате. Изтеглете разтвора от двата флакона (общо 200 mg в 20 ml) в спринцовка и го прехвърлете в сак за интравенозна инфузия, съдържащ натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) разтвор за инжекция, за да пригответе разреден разтвор с крайна концентрация варираща от 2 до 5 mg/ml. Смесете разредения разтвор с внимателно обръщане, за да избегнете образуване на пяна или излишно разклащане на разтвора.

### **Приложение**

- Приложете разредения разтвор на Tizveni чрез инфузия посредством система за интравенозно приложение със стерилен, апирогенен, вграден или добавен филтър с ниско свързване на протеини 0,2 микрона или 0,22 микрона с площ на повърхността приблизително 10 cm<sup>2</sup>.
- Първата инфузия трябва да се приложи в продължение на 60 минути. Ако се понесе добре, следващите инфузии може да се прилагат в продължение на 30 минути.
- Други лекарствени продукти не трябва да се прилагат през същата инфузионна система.
- Tizveni не трябва да се прилага като интравенозна инжекция или единична болус инжекция.
- Tizveni не съдържа консерванти. Химичната и физичната стабилност в периода на използване е доказана за 24 часа от 2°C до 8°C. Тези 24 часа включват съхранението на разредения разтвор в хладилник (2°C до 8°C) за не повече от 20 часа, времето за достигане до стайна температура (25°C или по-ниска) и времето за завършване на инфузията в рамките на 4 часа. От микробиологична гледна точка, освен ако използваният метод за разреждане изключва риска от микробиологично замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение при употреба са отговорност на потребителя.
- Разреденият разтвор не трябва да се замразява.
- Изхвърлете всяко неизползвана част от разтвора, останала във флакона.
- След приключване на инфузията, интравенозната система трябва да се промие.
- Флаконите Tizveni са само за еднократна употреба.